

Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança

Plantas Medicinais Antidiabéticas

Uma abordagem multidisciplinar





PLANTAS MEDICINAIS ANTIDIABÉTICAS

Coordenador:**Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança**

Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor assistente de Farmacologia do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal Fluminense (UFF). Fundador do Laboratório de Etnofarmacologia e Produtos Naturais do Instituto Biomédico da UFF, onde vem desenvolvendo pesquisas sobre plantas medicinais úteis no tratamento de doenças endócrinas e metabólicas. Subchefe do Departamento de Fisiologia.

Colaboradores:

Marília Martins Guimarães, doutora em Endocrinologia, é professora e coordenadora adjunta do curso de pós-graduação em Endocrinologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Fernando Cesar Ranzeiro de Bragança é médico sanitarista e professor assistente do Instituto de Saúde da Comunidade do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense e mestre em Educação pela UFF. Especialista em Homeopatia pelo Instituto Hahnemanniano do Brasil e em Medicina Social e Preventiva pela UFF.

Paulo Cesar Ayres Fevereiro é professor adjunto de Botânica Terrestre. Atualmente chefia o Setor de Botânica do Departamento de Biologia Geral do Instituto de Biologia da UFF.

Paulo José Sixel é mestre em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e professor adjunto de Farmacologia do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal Fluminense. Fundador do Laboratório de Etnofarmacologia e Produtos Naturais do Instituto Biomédico da UFF.

Endereço para o envio de contribuições (relato de casos, experiências pessoais etc.):

PROF. LUIZ ANTONIO RANZEIRO DE BRAGANÇA

Instituto Biomédico da UFF
(Departamento de Fisiologia)

Rua Ernani Melo, 101 - Centro - Niterói - RJ
CEP 24210-130 - Fax (021) 620-5966

E-mail: mfl Luiz@vm.uff.br

Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança
(Coordenador)

PLANTAS MEDICINAIS ANTIDIABÉTICAS

uma abordagem multidisciplinar



EDUFF

EDITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
Niterói, RJ — 1996

Copyright © 1996 by Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança

Direitos desta edição reservados à EDUFF - Editora da Universidade Federal Fluminense - Rua Miguel de Frias, 9 - anexo - sobreloja - Icaraí - CEP 24220-000 - Niterói, RJ - Brasil - Tel.: (021) 620-8080 ramais 200 e 353 - Fax: (021) 620-8080 ramal 356

É proibida a reprodução total ou parcial desta obra sem autorização expressa da Editora.

Edição de texto: Iza Quelhas

Projeto gráfico e editoração eletrônica: José Luiz Stalleiken Martins

Capa: Marcio André Baptista de Oliveira

Digitação: Khátia M. P. Macedo, Jussara M. Figueiredo e Juraciara Ribeiro

Revisão: Sônia Peçanha

Supervisão gráfica: Rosalvo Pereira Rosa

Coordenação editorial: Damião Nascimento

Ilustrações da capa (no sentido horário):

Foto 1 - **Pata-de-vaca (*Bauhinia forficata*)**: a planta antidiabética possivelmente mais usada e já estudada no Brasil. Foto 2 - **Plantas medicinais expostas à venda**: não apenas no interior, mas também nos centros urbanos, plantas são popularmente conhecidas como medicinais e comercializadas. É grande a procura. Foto 3 - **Melão-de-são-caetano (*Mormodica charantia*)**: é apontada como a planta antidiabética mais usada no mundo todo. Diversos estudos já foram realizados, especialmente na Índia. Foto 4 - **Cajueiro (*Anacardium occidentale*)**: a foto mostra sinais do risco da extinção de algumas espécies de plantas medicinais. É o extrativismo pela divulgação dos seus benefícios sem os cuidados de preservação.

Catálogo-na-fonte

P713 Plantas medicinais antidiabéticas: uma abordagem multidisciplinar.
Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança, coordenador. — Niterói : EDUFF,
1996.

300 p. ; 21 cm.

Bibliografia : p. 285

ISBN 85-228-0168-1

1. Plantas medicinais. I. Bragança, Luiz Antonio Ranzeiro, coord.

CDD 633.88

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Reitor

Luiz Pedro Antunes

Vice-Reitor

Fabiano da Costa Carvalho

Diretora da EDUFF

Eliana da Silva e Souza

Comissão Editorial

Anamaria da Costa Cruz

Gilberto Perez Cardoso

Gilda Helena Rocha Batista

Heraldo Silva da Costa Mattos

Ivan Ramalho de Almeida

Luzia de Maria Rodrigues Reis

Maria Guadalupe C. Piragibe da Fonseca

Paulo Azevedo Bezerra

Roberto Kant de Lima

Roberto dos Santos Almeida

Vera Lucia dos Reis

SUMÁRIO

Prefácio	7
Apresentação	9
Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança	
1 Plantas medicinais: conceitos e benefícios	15
Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança	
2 Considerações sobre o histórico dos medicamentos e plantas medicinais	27
Fernando Cesar Ranzeiro de Bragança	
3 Aspectos botânicos	53
Paulo Cesar Ayres Fevereiro	
4 Diabetes mellitus: diagnóstico e recursos terapêuticos	69
Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança e Marília Martins Guimarães	
5 Aspectos gerais no preparo e controle de qualidade de plantas e fitoterápicos hipoglicemiantes	103
Paulo José Sixel	
6 Estudos etnofarmacológicos com plantas medicinais e antidiabéticas	123
Fernando Cesar Ranzeiro de Bragança e Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança	
7 Plantas brasileiras usadas no tratamento do diabetes	143
Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança	
8 Plantas antidiabéticas no mundo	181
Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança	
9 Estudos farmacológicos de plantas antidiabéticas	215
Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança	
10 Fitoquímica e mecanismo de ação das plantas antidiabéticas	241
Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança	
11 Considerações finais	261
Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança	
Sumário de estudos científicos com plantas antidiabéticas	273
Referências bibliográficas	285

LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

ALAD	- Associação Latino Americana de Diabetes
DMID	- Diabetes Mellitus Insulinodependente
DMNID	- Diabetes Mellitus Não-Insulinodependente
GJ	- Glicemia de Jejum
EV	- Endovenosa
HbA _{1c}	- Hemoglobina Glicosilada A _{1c}
HO	- Hipoglicemiante Oral
IP	- Intraperitoneal
OMS	- Organização Mundial da Saúde
SC	- Subcutânea
STZ	- Streptozotocina
TOTG	- Teste Oral de Tolerância à Glicose
UFF	- Universidade Federal Fluminense
UFRJ	- Universidade Federal do Rio de Janeiro

PREFÁCIO

Diabetes mellitus é um desafio mundial à pesquisa. Durante muitos anos as investigações caíram sobre a célula beta pancreática.

Se no tipo I isto é uma verdade, tal fato não pode ser extrapolado para o tipo II, onde a secreção de insulina é normal, tornando-se anormalmente elevada para superar a resistência periférica, seja em nível de receptor ou pós-receptor, na tentativa de sustentar uma normoglicemia.

Com o avanço da biologia molecular, conseguiu-se avançar estes estudos e observar sob a ótica do pós-receptor, o que abre uma luz de conhecimentos na etiopatogenia desta moléstia e, conseqüentemente, avanços na terapêutica. Os efeitos medicamentosos em nível pós-receptores freqüentemente não são observados agudamente, já que envolvem uma série de reações em cadeia, até transcrições nucleares em nível de DNA, RNA, diferindo de uma secreção de insulina, onde o bloqueio de canal de potássio é suficiente para sua secreção.

Por este motivo, os trabalhos realizados por pesquisadores na tentativa de obter normalização da glicose sanguínea na forma aguda, com as plantas medicinais, provavelmente fracassaram e fracassarão sempre que o princípio ativo seja em nível pós-receptor.

Este trabalho traz uma valiosa contribuição científica, com um desafio para que todos os que lidam nesta área se engajem na luta para que possamos alcançar uma ou mais alternativas terapêuticas, utilizando plantas medicinais que tenham as confirmações tão bem estabelecidas no Capítulo 5, onde o professor Paulo José Sixel, com uma linguagem simples, elucida os aspectos gerais no preparo e controle de qualidade de plantas e fitoterápicos hipoglicemiantes.

Tenho a convicção de que este objetivo será alcançado, porque o seu autor é um pesquisador obstinado pelos seus ideais e, conseqüentemente, todos os diabéticos serão beneficiados, pois eles são, em última análise, os beneficiários finais.

Prof. Honomar Ferreira de Souza
Titular de Endocrinologia da UFF

*“O Senhor produziu da terra
os medicamentos. O homem
sensato não os desprezará.”*

Eclesiástico 38, 4

APRESENTAÇÃO

Há séculos as plantas vêm sendo usadas como fonte de medicamentos, muitos deles ainda obtidos de ervas. Atropina, cafeína, colchicina, digital, salicilatos, ópio, vincristina, quinina e biguanidas são apenas alguns entre tantos fármacos incorporados aos receituários médicos, mas inúmeros outros, de fonte vegetal inexplorada, estão à espera do interesse de quem os possa revelar (AKERELE, 1992). Até mesmo hormônios (como esteróides sexuais utilizados em preparações de contraceptivos orais) e antimaláricos para formas resistentes (como a artemisinina) podem ser extraídos de plantas. (KOROLKOVAS, 1978 ; PEREIRA, 1986 ; SOEJARTO, 1978)

A despeito do preconceito de muitos cientistas, o povo permanece utilizando-se de plantas medicinais com a mesma confiança com que aceita a prescrição do doutor.

O diabetes mellitus (DM) é uma doença comum, cuja classificação atual inclui, segundo a Organização Mundial da Saúde, tipos como: insulino dependente (DMID), não-insulino dependente (DMNID) e o que se associa com estados de desnutrição (LLANOS, 1995).

Antes da descoberta da insulina, as preparações obtidas de plantas eram, praticamente, o único recurso no diabetes além da dieta. Segundo Profozic (1986), o primeiro princípio ativo com propriedade hipoglicemiante, descoberto por meio de pesquisas científicas foi a galegina, um derivado da guanidina, extraído da *Galega officinalis*. Os resultados desta pesquisa motivaram estudos subseqüentes e a descoberta das primeiras biguanidas.

Levantamentos bibliográficos, realizados em todo o mundo, destacam o uso de plantas no tratamento do diabetes, como os trabalhos de Sharaf (Egito, 1963), Costa (Brasil, 1975-1977), Bever (África Ocidental, 1980), Morrison (Jamaica, 1982), Al-Awadi (Kwait, 1985), Profozic (Iugoslávia, 1986), Yaniv (Israel, 1987), Ivorra (Espanha, 1989). Na medicina popular de diversos países são empregados um grande número de ervas e/ou seus extratos. Entretanto, apenas uma minoria, submetida à investigação farmacológica padronizada, apresentou resultados reproduzíveis, devido às peculiaridades inerentes aos estudos de plantas medicinais que serão discutidas neste trabalho.

Muitas plantas são popularmente relacionadas ao tratamento do

diabetes no Brasil, destacando-se: abagerú, bardana, cajueiro, carambola, carqueja, dente-de-leão, estêvia, eucalipto, graviola, jambo, jambolão, jucá, melão-de-são-caetano, pata-de-vaca, pedra-hume-caá, quixaba, romã e sálvia. A lista destes recursos fitoterápicos varia entre os estados, regiões e países, influenciada por questões culturais, climáticas etc.

Algumas já mereceram estudo científico, mas sobre a maioria delas ainda inexistem informações quanto à farmacocinética, orientação posológica adequada, toxicologia e farmacodinâmica (mecanismo de ação).

Até hoje, no Brasil, os médicos e a população em geral carecem de informações objetivas e seguras sobre os recursos fitoterápicos para o diabetes mellitus. Enquanto isso, inúmeros pacientes persistem no uso de chás de plantas para ‘tratar’ a doença, baseando-se na chamada sabedoria popular, aguardando quem as queira e possa estudar, portanto conhecê-las cientificamente, separando em definitivo o mito da realidade quanto aos seus riscos e benefícios.

Algumas teses de mestrado comprovaram o efeito hipoglicemiante de plantas brasileiras em animais de laboratório, a exemplo dos trabalhos da dra. Úrsula Grüne, em 1979, com a pedra-hume-caá (*Myrcia multiflora*, Lam.); do dr. Denir Nogueira, em 1984, com a romã (*Punica granatum*, Lin.) e do dr. Giuseppe Presta, em 1986, com o abageru (*Chrisobalanus icacco*, Lin.), realizados na UFRJ. Merecem destaque os nomes do Dr. Nuno Álvares Pereira (Farmacologia) e do Dr. Walter Mors (Fitoquímica), que dedicam suas vidas ao estudo científico de plantas medicinais.

Tive a honra de ingressar no curso de mestrado em Endocrinologia, em 1992, motivado pelo desejo de prosseguir minha formação como médico e docente. Busquei a Universidade Federal do Rio de Janeiro pelo elevado padrão científico e ético que possui.

No decorrer do mestrado, prossegui com as atividades de professor auxiliar de Farmacologia, lotado no Departamento de Fisiologia, do Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense. Como monitor dessa disciplina, durante três anos, aprendi a respeitar o valor das plantas medicinais que, ao longo da história da medicina, forneceram inúmeras drogas até hoje empregadas na terapêutica. No Instituto Biomédico, fui aluno e monitor do saudoso professor Roched Seba, titular de Farmacologia, ex-diretor científico do Instituto Vital Brazil, que, dentre muitos, dedicou-se ao estudo das propriedades medicinais do curare e da reserpina.

Neto de diabéticos, convivi de perto com o drama e as limitações do tratamento da doença, em especial com a triste evolução da neuro e angiopatias. Assisti, já acadêmico de Medicina, aos relatos de uso de chás para o ‘tratamento’ do diabetes mellitus, ignorados pelos livros médicos, mas uma realidade no cotidiano de milhares de vítimas da doença. Impressiona-me, e, de certo modo, me causa estranheza a forma como o assunto pode ainda hoje ser tratado: com preconceitos, como se fosse pouco relevante o fato de que inúmeros pacientes utilizam plantas medicinais há sucessivas gerações. Em verdade, este é um tema merecedor de atenções especiais da Medicina.

Neste contexto é que surgiu o meu interesse de, como aluno do curso de mestrado em Endocrinologia, conciliar a Farmacologia e o estudo das plantas medicinais úteis no tratamento do diabetes mellitus. O meu objetivo foi contribuir com uma revisão sobre o assunto, provocando estudos mais aprofundados. Volto a expressar este pensamento nas considerações finais deste trabalho: o desejo de que este livro seja um convite para que grupos de pesquisa colaborem no esclarecimento de diversas questões sobre as plantas antidiabéticas.

Empenho-me em fundamentar nossos trabalhos no caminho da ética médica, de cumprir o juramento de Hipócrates e seguir as orientações de meu primeiro mestre, meu pai, Prof. Waldenir de Bragança (titular de Medicina Social da UFF), de valorizar o ato médico e a pesquisa científica em sua essência ética vinculada à técnica.

Consideramos que boa parte dos serviços de Endocrinologia e Metabologia, como os da UFF e da UFRJ, abrigam condições de excelência para a realização de profundos estudos que contribuam na definição dos limites do uso das plantas medicinais (até onde são placebos ou drogas eficazes e seguras, por exemplo) no tratamento do diabetes e suas complicações.

Seguimos, assim, a recomendação da Organização Mundial da Saúde, que já sensibilizou pesquisadores em todo o mundo e continua estimulando estudos, no mesmo sentido, em suas diversas publicações.

Novas pesquisas vêm sendo desenvolvidas no sentido de conhecer o princípio ativo e o mecanismo de ação hipoglicemiante de plantas, bem como no de contribuir no tratamento das complicações do diabetes. (ALAWADI, 1985 ; SOUZA, 1986 ; MARLES, 1994)

Bever (1980) sugere que o mesmo paciente pode ser tratado com mais de uma planta, capazes de intervir sinergicamente em diferentes sítios do metabolismo da glicose.

Em 1990, foi realizado um estudo epidemiológico em 9 capitais brasileiras que apontou, na faixa etária de 30-69 anos, maiores taxas de diabetes para as cidades mais industrializadas. A incidência de DMID (insulinodependente) em São Paulo foi de 7,6 casos/100 mil habitantes no período de 1987-1991. (LLANOS, 1995) Por outro lado, a prevalência do DMNID (não insulinodependente) no Rio de Janeiro é de 7,1%, estudada pelo Prof. José Egídio Oliveira (Doutor em Endocrinologia pela UFRJ), em 1992, sendo semelhante à taxa nacional, de 7,5%, utilizando-se os critérios da OMS. (OLIVEIRA, 1992)

Cerca de 20 bilhões de dólares anuais são gastos nos EUA (e com estimativa ainda maior nos demais países da América), com o tratamento (diretos) e a carga social (indiretos) desta importante causa de incapacidade e morte prematura. (LLANOS, 1995) Isto bastaria para justificar um maior interesse dos pesquisadores na descoberta de alternativas terapêuticas para os diversos tipos de apresentação do diabetes mellitus.

Pelas razões expostas anteriormente, destacamos os seguintes os objetivos do presente livro:

- apresentar as plantas consideradas úteis no tratamento do diabetes no Brasil e no mundo e as que tiveram confirmação experimental;
- oferecer uma sinopse de estudos científicos realizados com plantas ‘antidiabéticas’ e os mecanismos de ação já definidos;
- alertar a população e a equipe de saúde quanto aos riscos do uso indiscriminado de recursos vegetais no diabetes sem acompanhamento médico e a realização de exames complementares.
- buscar maior apoio das universidades e centros de pesquisa do país para o estudo das plantas brasileiras antidiabéticas.

L. A. R. B.

*“A medicina moderna tem
muito que aprender com o
apanhador de ervas.”*

Halfdan Mahler

1 PLANTAS MEDICINAIS: CONCEITOS E BENEFÍCIOS

Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança

1 CONCEITOS GERAIS

Entende-se por planta medicinal qualquer vegetal produtor de drogas ou de substâncias bioativas utilizadas, direta ou indiretamente, como medicamento. Os compostos químicos (ou grupos destes) que constituem os princípios bioativos das drogas não são meros subprodutos do metabolismo secundário das plantas que os produzem. Na verdade, representam respostas químicas dos seus mecanismos de interação com o ambiente. Segundo Pires (1984), o metabolismo secundário das plantas seria comparável ao sistema imunológico ou ao comportamento dos animais. A variedade de substâncias químicas produzidas pelas plantas é explicada pelo fato de serem elas organismos estáticos e precisarem, conseqüentemente, de outros agentes. Para a polinização e dispersão de sementes produzem atrativos e repelentes para defenderem-se de predadores.

Desta forma é que se tornam relevantes as informações sobre onde e quando a planta foi obtida, uma vez que podem surgir diferenças marcantes nas concentrações dos princípios ativos quando nativa de uma região (aclimatada) ou quando cultivada, devido à influência do solo. Isto também ocorre com a questão sazonal, porque o vegetal poderá ser colhido num estágio de floração desfavorável. (MODESTO-FILHO, 1989)

“Para cada doença existe uma planta” (ANDERSON, 1983). Quanto ao diabetes mellitus este provérbio russo encontra respaldo em um grande número de plantas que, por diversas razões, são utilizadas no tratamento e por isso chamadas de antidiabéticas.

Na opinião do Professor Abreu Mattos (Titular de Farmacognosia da Universidade do Ceará), a expressão plantas medicinais é, de certo modo, inadequada, por abranger em seu contexto os conceitos de usuários dos diferentes níveis culturais. Verdadeiramente medicinais são aquelas que, em conseqüência da experimentação científica, tiveram comprovadas suas ações farmacológicas e, portanto, podem ser usadas diretamente na terapêutica ou servir

de matéria prima para fabricação de medicamentos. (MATOS, 1982) Sob o critério da Lei francesa, são consideradas medicinais as “plantas não alimentícias de efeito terapêutico comprovado” e inscritas na sua Farmacopéia. (DADOUN, 1983, p. 86)

Segundo Bannerman(1982), muitos termos são empregados como sinônimos de medicina tradicional. Na verdade, um conjunto de práticas de atenção de saúde antigas e vinculadas a distintas culturas que existiam antes de se aplicar a ciência às questões de saúde. Assim, a expressão medicina tradicional é imprecisa, a exemplo de: indígena, não ortodoxa, popular, marginal e não-oficial ou mesmo de curandeira são denominações inadequadas, pois não fazem a devida distinção entre sistemas de atenção à saúde completos e complexos, tais como a medicina ayurveda e a medicina chinesa tradicional, de um lado, e os simples remédios caseiros, de outro.

Comumente, são confundidas duas ciências distintas: a Fitoterapia e a Farmacognosia. A primeira significa o estudo e utilização de vegetais com o objetivo de curar enfermidades. Já a Farmacognosia destina-se a conhecer a origem dos fármacos, onde o reino vegetal assume destaque, frente às fontes minerais e animais. (GUAGLIO, 1985) Neste caso, uma planta é pesquisada como recurso terapêutico, para o isolamento de princípio(s) ativo(s) e futura síntese e produção industrial.

As plantas, isoladas ou em combinação, podem ser empregadas de diferentes maneiras, como pós e macerados (em geral para uso tópico) e infusão ou decocção (para administração oral, popularmente conhecidas como chás). As possíveis formas de preparo e utilização das plantas medicinais serão discutidas adiante.

Os estudos etnofarmacológicos baseiam-se na consulta popular sobre o uso das plantas no tratamento de enfermidades, como o diabetes mellitus, embora muitas ainda aguardem confirmação científica para o que se recomenda através de sucessivas gerações. Destacam-se os trabalhos no Egito (SHARAF, 1963), Espanha (IVORRA, 1988), Israel (YANIV, 1987), Jamaica (MORRISON, 1982), países da África (BEVER, 1989), Índia (ATIQUE, 1985 ; ALAM, 1990), China (ESSMAN, 1984 ; MATOS, 1989), Guatemala (CÁCERES, 1983), México (PÉREZ, 1984), Paquistão (RAHMAN, 1989) e Inglaterra (BAILEY, 1989).

Um bom número de plantas nacionais são comercializadas devido às suas propriedades medicinais, sem sequer possuir monografia

que permita sua identificação adequada. (OLIVEIRA, 1977; PANIZZA, 1982) Recentemente, a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, “considerando a situação crítica em que se encontra o mercado de fitoterápicos no Brasil”, publicou a Portaria nº 123, de 19/10/94, estabelecendo as normas para o registro de produtos fitoterápicos em todo o país e padronizando o conceito de produto fitoterápico, droga vegetal, dentre outros. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1994)

Seguindo as recomendações do Grupo de Estudos de Produtos Fitoterápicos da CRAME (Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul), o decreto define alguns termos que dão uma visão mais ampla sobre a complexidade da fitoterapia.

Produto fitoterápico: é todo medicamento manufaturado obtido exclusivamente de matérias-primas ativas vegetais, com a finalidade de interagir com meios biológicos, a fim de diagnosticar, suprimir, reduzir ou prevenir estados e manifestações patológicas, com o benefício para o usuário. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade; é o produto final acabado, embalado e rotulado.

Substâncias ativas isoladas ou misturas obtidas pela adição de substâncias ativas isoladas não são consideradas produtos fitoterápicos.

Produtos que apresentem a adição de substâncias ativas de outras origens não são considerados produtos fitoterápicos.

Adjuvantes farmacêuticos podem estar incluídos na preparação.

Matéria-prima vegetal: droga vegetal ou preparação fitoterápica, empregada na fabricação de fitoterápicos.

Droga vegetal: é toda planta ou suas partes, frescas ou que após sofrer processo de coleta e conservação, possuam propriedades que possibilitem seu uso como medicamento.

Preparação fitoterápica: é produto vegetal triturado, pulverizado, rasurado; extrato, tintura, óleo essencial, suco e outros, obtido de drogas vegetais, através de operações de fracionamento, extração, purificação ou concentração, utilizada na obtenção de produto fitoterápico.

Princípio ativo: substância ou grupo delas, quimicamente caracterizadas, cujo efeito terapêutico é conhecido e responsável, total ou parcialmente, pelas ações farmacológicas da planta medicinal.

2 AS OPINIÕES DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE E DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

O reino vegetal tem servido como um das fontes mais antigas de drogas e representa um verdadeiro tesouro destas em potencial. (SOEJARTO, 1978)

“Desde a aurora dos tempos o homem tem se valido de planta e ervas para curar doenças e sanar lesões”. Sensibilizadas pelo valor da fitoterapia, diversas agências da Organização das Nações Unidas uniram-se para a produção de um filme “Medicina herbolária: realidade ou ficção?”, visando conscientizar o público a respeito desta rica fonte de saúde. (AKERELE, 1983)

Segundo Farnsworth (1985), perito da OMS, a flora da maioria dos países em desenvolvimento permanece em grande parte inexplorada do ponto de vista de sua utilização prática. A história mostra que um grande número de medicamentos, preciosos, podem ser extraídos de plantas. O fato de serem utilizadas na medicina tradicional já indica, razoavelmente, que elas merecem um estudo científico.

Nos últimos anos, os especialistas vêm buscando estabelecer o lugar das plantas na medicina tradicional nos sistemas de saúde modernos, onde seria possível e benéfico um enriquecimento recíproco entre as “duas medicinas”. (ALUWIHARE, 1982 ; ANDERSON, 1983 ; BANNERMAN, 1977 ; DEMEHIN, 1984 ; FARNSWORTH, 1983 ; LEE, 1982)

De 1965 a 1983, o Instituto Nacional do Câncer dos EUA examinou mais de 73 mil plantas em busca de propriedades antineoplásicas. Segundo Bannerman, especialista em plantas da OMS, apenas algumas substâncias puderam ser obtidas, a exemplo dos alcalóides da vinca, as podofilatoxinas e a colchicina. Provavelmente um melhor conhecimento sobre a biologia básica do câncer e um contato maior com os que exercem a medicina tradicional (prévio ao estudo e com informações mais detalhadas sobre o emprego destas ervas) poderiam ter contribuído para um maior rendimento científico dos estudos. (BANNERMAN, 1982)

Em sua maioria, os países em desenvolvimento situam-se em áreas tropicais ou semitropicais. Em geral sua flora é abundante e a cultura e a história do povo são ricas no uso de plantas que aliviam ou tratam doenças. Evidentemente, o fato de uma planta

ser considerada útil para uma doença específica não justifica sua aceitação como meio terapêutico válido para todo o país, afirma Farnsworth. (1983)

Muitos Ministérios da Saúde, especialmente nos países em desenvolvimento, estimulam a análise cuidadosa de poções e decocções, usadas pelos chamados curandeiros, para determinar se seus ingredientes têm poderes curativos que a ciência não percebeu. No conceito da OMS, o uso judicioso de ervas, fungos flores, frutos e raízes em atenção primária à saúde pode representar importante contribuição à redução das despesas do mundo em desenvolvimento com remédios. (MAHLER, 1977)

Estima-se que existam cerca de 250 mil a 750 mil espécies de vegetais superiores à floração, das quais muitas ainda não foram objeto de uma descrição científica. Segundo Farnsworth (1984), se não é possível determinar com exatidão quantas destas espécies são utilizadas na medicina tradicional, pode-se estimar uma proporção de cerca de 10%, que seriam 25 mil a 75 mil espécies. Entretanto os trabalhos científicos, até 1984, reconheciam um autêntico valor terapêutico em cerca de 1% destas espécies (de 250 a 750 plantas). No Departamento de Farmacologia e Farmacognosia da Universidade de Illinois, nos EUA, funciona um banco de dados sobre a química e farmacologia dos produtos naturais, o NAPRALERT (Natural Products Alert), também utilizado pelo programa especial da OMS de desenvolvimento e formação para a pesquisa em reprodução humana.

Muitos países, como: Israel, China, Índia e Arábia Saudita e Brasil possuem centros de pesquisa envolvidos na busca do isolamento de princípios ativos de plantas medicinais nativas e estabelecer uma relação com a indicação ou o emprego terapêutico. (ALYAHIA, 1982 ; BETTOLO, 1981 ; JINGXI, 1983 ; SILVA, 1982 ; SIMÕES, 1979) No Vietnã, 80% dos remédios originam-se de plantas e cada aldeia conta com seu próprio dispensário vegetal. (AMPOFO, 1977) Nas Filipinas, existem mais de 10 mil espécies de plantas superiores, das quais cerca de 1.300 tem sido utilizadas como medicinais. (BANNERMAN, 1982)

As plantas a serem examinadas podem ser escolhidas em cada país com base na extensa documentação coletada pela OMS que compilou uma lista de cerca 22 mil plantas medicinais presentes em várias farmacopéias e em outros trabalhos realizados a nível regional e mundial. (BETTOLO, 1981)

As plantas medicinais têm sido tema central de congressos nacionais e internacionais, como o seminário ocorrido em Roma, organizado pelo Instituto Ítalo-Africano de Fitoterapia, com a colaboração da OMS e do governo da Itália, reunindo profissionais de inúmeros países das áreas de antropologia, botânica, química, farmacologia, farmácia e medicina. (BETTOLO, 1981)

Em 1989, ocorreu no Brasil o I Simpósio Brasil-China de Produtos Naturais, com o apoio dos governos dos dois países, permitindo a identificação de plantas comuns e intercâmbio de experiências. (MATOS, 1989 ; SIMPÓSIO, 1989) A cada dois anos são realizados os Congressos Brasileiros de Plantas Medicinais, com o apoio da SBPC (Anais do Simpósio), onde é mínima a presença de médicos e relatos de ensaios clínicos. Os trabalhos frequentemente são voltados para as áreas de Farmacologia e Fitoquímica.

Uma das questões que se tem ressaltado é a necessidade de proteção das plantas de sua extinção quando estas se tornam matéria bruta para fins industriais.

Em 1983 foi feita uma comparação quanto ao número de plantas medicinais inscritas nas Farmacopéias de alguns países desenvolvidos. A França, que naquela ocasião importava cerca de 87% das plantas consumidas, possuía 190; a Suécia, 180; a URSS, 140; a Itália, 105; a Alemanha, 85 e a Grã-Bretanha, 80 espécies. (DADOUN, 1983)

Um paralelo mais amplo entre o número de medicamentos, segundo as fontes (animal, vegetal, etc), inscritos em três edições da farmacopéia americana (USP) e brasileira (FB), mostrou uma redução de 994 espécies da primeira edição da FB para apenas 91 na terceira edição. Nos EUA o decréscimo foi de 331, na X edição, para 103 na sua XIX. (KOROLKOVAS, 1978)

**TABELA 1 – NÚMERO DE MEDICAMENTOS, SEGUNDO
SUAS FONTES, INSCRITOS EM TRÊS EDIÇÕES DA
FARMACOPÉIA AMERICANA (USP) E NAS TRÊS EDIÇÕES
DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA (FB)**

Origem	USP			FB		
	X	XV	XIX	I	II	III
Vegetal	331	156	103	994	319	91
Animal	36	75	62	40	67	45
Mineral	134	89	56	199	122	38
Microbiana	11	24	45	12	27	22
Vacinas	1	10	19	1	10	8
Soros	0	2	7	10	21	9
Semi-sintética	0	0	19	0	0	19
Sintética	48	176	286	106	185	251
Total	361	532	597	1362	751	485

Fonte: Korolkovas & Haraguchi, 1978, p. 255.

De todas as receitas aviadas em farmácias dos EUA, entre 1965 e 1980, 25 % continham princípios ativos ainda extraídos de plantas. A partir destes dados, a OMS acredita que nos países em que o povo ainda recorre à medicina tradicional, muitas, senão a maioria, das plantas usadas como remédio exercem reais efeitos terapêuticos em razão da existência de princípios ativos. (FARNSWORTH, 1983)

No Brasil, o Ministério da Saúde, através da Central de Medicamentos (CEME), elaborou um Programa de Pesquisas em Plantas Medicinais e patrocinou estudos, em Centros de Pesquisa no país, sobre a eficácia de algumas de nossas plantas medicinais. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1982, 1986)

Para a OMS, o “jogo de poderes” não pode impedir a legitimização da medicina tradicional em diferentes sociedades. Grande parte da atual tecnologia de pesquisa de produtos naturais está sendo desenvolvida pelas grandes indústrias farmacêuticas. Ficaremos,

países do terceiro mundo, obrigados a dispender nossas escassas divisas na reimportação de nossas plantas e extratos vegetais? (AKERELE, 1983 ; LOZOYA, 1983)

Qualquer que seja a motivo, no entanto, o certo é que a medicina tradicional permanece como o único recurso terapêutico para muitos habitantes dos países em desenvolvimento. As pessoas que exercem a medicina tradicional e a indígena se baseiam principalmente em plantas e ervas medicinais para a preparação de medicamentos.

3 BENEFÍCIOS DO ESTUDO DE PLANTAS

A História dos medicamentos mostra que um dos benefícios das pesquisas envolvendo plantas medicinais é que, em muitas ocasiões, ela se inicia para justificar ou comprovar a indicação popular e, no decorrer dos ensaios farmacológicos, revela propriedades mais importantes. É o caso da *Catharanthus roseus* (pervinca ou vinca-rosa), cujo estudo de sua atividade hipoglicemiante permitiu determinar ação leucopenizante e o isolamento de duas importantes substâncias, a vincristina e a vinblastina, utilizadas no tratamento da leucemia. (FARNSWORTH, 1983 ; PEREIRA, 1986) Os estudos das sumarubáceas, usadas inicialmente contra disenterias, terminaram por revelar compostos promissores para a cura da malária, a artemisina. (PEREIRA, 1986)

O estudo das plantas de certo permitirá ampliar, com novos e importantes agentes terapêuticos, os recursos para o tratamento de patologias de alta prevalência, como o diabetes mellitus, a hipertensão arterial sistêmica e até mesmo a malária em algumas regiões do planeta. São exemplos, as biguanidas, obtidas da *Galega officinalis*; a forskolina, da *Coleus forskohlii*, como anti-hipertensivo e a dicrona, isolada da *Dichroa febrifuga*, como antimalárico. (PEREIRA, 1986)

Isto não quer dizer que a indústria de síntese deva ser desprezada, uma vez que ela própria utiliza plantas como fonte de matéria-prima. Mesmo as civilizações com tradição de emprego de plantas, como a chinesa, continuará a se valer de produtos de síntese ou semi-sintéticos, numa perfeita combinação contra as doenças. (BANNERMAN, 1977 ; ZIRVI, 1978)

Segundo Peigen (1981), características como a eficácia na ação

terapêutica, a baixa toxicidade e efeitos colaterais tornaram as plantas medicinais e suas preparações amplamente aceitas em toda a China. Assim, as plantas não apenas exercem um papel importante nos serviços de saúde pública, como também oferecem uma base segura para a busca de novas drogas por meio da moderna pesquisa científica.

Num país onde a flora medicinal é tão rica como o nosso, a produção de medicamentos a baixo custo constituiria também grande vantagem econômica.

Souza (1986) reporta que dois caminhos vêm sendo seguidos na busca de bases científicas para o emprego de ervas medicinais. De um lado, o ensaio clínico valendo-se da colaboração daqueles que já se utilizam de plantas medicinais, ou que nelas confiam pela cultura popular, e, de outro lado, os ensaios farmacológicos pré-clínicos com animais. Segundo ele, independente de qual seja o caminho, o parâmetro comumente utilizado pelos pesquisadores na avaliação da eficácia da planta no diabetes mellitus tem sido, quase que invariavelmente, a sua atividade hipoglicemiante.

Esta mentalidade é incompatível com os progressos sobre a fisiopatologia da doença e os novos recursos sintéticos disponíveis para o tratamento do diabetes mellitus e suas complicações. Alguns produtos vegetais podem apresentar efeitos benéficos provocando um retardo na absorção intestinal de glicose pela formação de um gel intraluminal. A goma arábica e a glucomannan, carboidratos não absorvíveis, agem por este mecanismo e reduzem as flutuações pós-prandiais da glicemia. (SOUZA, 1986 ; WOLEVER, 1978)

Assim sendo, dentre as novas estratégias de pesquisa deve-se acrescentar a busca de compostos naturais inibidores da aldose-redutase, imunossupressores etc.

As plantas são, comprovadamente, fonte de xantinas e flavonóides. Estes últimos mostraram-se, *in vitro*, potentes inibidores da aldose redutase no cristalino do rato e do boi. (SOUZA, 1986) Shin et al. (1993) obtiveram extratos de 59 plantas amplamente prescritas na Medicina Chinesa e os utilizaram num screening preliminar de seus efeitos sobre a aldose redutase do cristalino bovino, constatando um potente efeito inibidor em cerca de 15 plantas e graus variáveis em outras 22.

Existem princípios ativos imunossupressores derivados de plantas, como a ciclosporina A, extraída da *Tolypocadium inflatum*, que

vem sendo pesquisada quanto à possibilidade de bloquear a destruição auto-imune da célula beta ou inibir a rejeição de transplante de ilhotas. (SOUZA, 1986)

Naturalmente, o custo das pesquisas deste porte podem limitar imensamente a sua realização, mas alguns destes efeitos de plantas medicinais podem ser futuramente explorados pela indústria farmacêutica.

*“A história das plantas
medicinais está interligada
com a própria história da
botânica e da medicina.”*

Bragança, F.C.R.

2 CONSIDERAÇÕES SOBRE O HISTÓRICO DOS MEDICAMENTOS E PLANTAS MEDICINAIS

Fernando Cesar Ranzeiro de Bragança

1 PLANTAS COMO FONTE DE MEDICAMENTOS

O emprego dos vegetais perde-se no tempo, na história do ser humano. Na busca de alívio para suas dores e enfermidades, o homem foi impelido, através dos séculos, a analisar os fenômenos da natureza e a buscar soluções que o ajudassem a minorar seus sofrimentos. Suas experiências deram lugar a métodos empíricos que se cristalizaram, com o passar do tempo, em diferentes sistemas de prática médica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1988).

O consumo de plantas medicinais teria sido a primeira forma de uso de medicamento de que se tem notícia. Muitas descobertas foram feitas pela necessidade de obter novas fontes de alimentos, mas provavelmente um número expressivo deveu-se à curiosidade humana. Os documentos arqueológicos, hoje, à disposição, só registram fatos a partir do ano 3.000 antes de Cristo, e possibilitam afirmar que muitos povos, há milênios, tinham conhecimento do poder de grande quantidade de plantas, seja pelas suas qualidades curativas, seja por permitirem sensações anormais. Diversas espécies foram reconhecidas como venenosas e algumas passaram a ser utilizadas como auxiliares na caça. (IFCRJ, 1985)

A história da fitoterapia, a exemplo da história da ciência, não é, de forma alguma, um processo gradual de acumulação de dados e formulação de teorias. Ao contrário, mostra claramente uma natureza cíclica, com estágios e características dinâmicas e específicas. Este processo é legítimo e as mudanças envolvidas podem ser compreendidas e, até mesmo, previstas. (GROF, 1987)

O deus egípcio da medicina, Imhotep, teria vivido em torno de 3.000 a.C.. Trabalhou como escriba, médico, chefe dos leitores sagrados, sábio, arquiteto, entre outras atividades. Os antigos

egípcios, que desenvolveram a arte de embalsamar os cadáveres, experimentavam muitas plantas, cujo poder curativo descobriam ou confirmavam. Estavam relativamente adiantados, também, na arte de curar e usavam, além das plantas aromáticas, muitas outras, como a papoula, a cila, a babosa, o óleo de rícino etc. “Nascia, assim, a fitoterapia.” (BALBACH, s.d., p. 597)

Admite-se que, na China, a medicina herbária tenha uma história de quatro mil anos. Considerado o pai da medicina chinesa, o imperador Shen Nung teria descoberto venenos e efeitos curativos mais de 300 espécies de plantas e escrito um tratado sobre seu uso medicinal, denominado PEN TSAO (livro de ervas) “verdadeira farmacopéia que englobava todo o saber relacionado com o uso de plantas como medicamentos” (OCCHIONI et al., 1979, p. 199). E o fenômeno se repetiu através de inúmeros trabalhos realizados por babilônios, assírios, hebreus, bem como por antigas civilizações gregas e egípcias.

Na medicina, os babilônios eram tão adiantados quanto os egípcios. No código de Hamurabi, encontra-se uma importante regulamentação sobre o exercício profissional do médico e a prescrição de remédios. A lei previa rigorosa punição para quem exercesse imprópriamente a medicina. (BALBACH, s.d., p. 598)

O fato de o rei Salomão (970 a 931 a.C.), que “excedeu a todos os reis da Terra tanto em riquezas como em sabedoria” (I REIS 10, p. 23), arrecadar tributos do transporte de plantas e condimentos é citado na Bíblia. Entre as plantas comercializadas estavam a **alface** (*Lactuca sativa*, cuja ação tranquilizante e importância nutricional são bem conhecidas na atualidade), a **papoula** (*Papaver somniferum*, herbácea, da qual se obtém o ópio, empregado como analgésico) e a **mandrágora** (gênero de solanáceas que pode conter atropina, na época utilizada em partos e intervenções cirúrgicas como relaxante e hipnótico).

Os assírios incluíam em seu receituário nada menos do que 250 plantas terapêuticas, entre as quais o açafrão, a assa-fétida, o cardamomo, a papoula e o tremoço. As tabuinhas sumerianas de argila registram o uso de ervas curativas. Alexandre costumava agregar espécies de plantas orientais aos seus despojos de guerra. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1988)

Na Grécia antiga, Hipócrates (460-361 a.C.), considerado o pai da Medicina, empregava dezenas de espécies fitoterápicas. Hipócrates

era criticado pela sua excessiva confiança nas forças curativas da natureza: dizia que o médico deveria apenas colaborar neste processo natural. Teofrasto (372-285 a.C.) catalogou cerca de 500 plantas empregadas na terapêutica. Plínio, o Velho, que viveu no século I da nossa era, e cuja enciclopédia constava de 37 volumes, catalogou igualmente os vegetais úteis à Medicina. Provavelmente, foi com base na teoria de Plínio – segundo a qual haveria para cada enfermidade uma planta específica – que se desenvolveu a doutrina dos signos. (BALBACH, s.d., p. 598-599) Com a invasão romana, o conhecimento acumulado pelos gregos foi pulverizado por todo império e a medicina alcançou um novo patamar. Um marco desse avanço ocorreu em 91 a.C., quando Asclepiades apresentou a noção de moléculas e átomos, atribuindo o conceito de saúde ao seu constante equilíbrio.

O médico Pedanios Dioscorides, que serviu no exército de Nero, destacou-se por ter escrito *Matéria Médica*, uma compilação de dados sobre substâncias curativas provenientes de centenas de espécies (BANNERMAN, 1982 ; IFCRJ, 1985; SECCO, 1990). Uma outra preciosa contribuição foi trazida por Pelácio, médico de Nero, que escreveu seus estudos sobre plantas medicinais, incluindo mais de 600 espécies diferentes e que constituiu referência, inalterada, por quinze séculos. (PIRES, 1984, p. 62)

No início da era cristã, destacou-se, também, na Índia, o texto *Vrikshayurveda*, de Parasara. Autor de muitos livros, inclusive sobre plantas medicinais, Arquígenes (natural de Apamea, Ásia Menor) viveu entre 53 e 117 antes de Cristo, e praticou a medicina em Roma, durante o reinado de Trajano. O tratamento das doenças crônicas, escrito por Arateus da Capadócia (120-200), outro nome importante da medicina romana, acreditava no poder curativo dos alimentos e incluía o uso de ervas e plantas medicinais.

No segundo século depois de Cristo, a história da Farmacologia toma notável relevo com Cláudio Galeno (135-201). Nascido em Pérgamo, cidade grega próxima ao mar Egeu, mas residente em Roma, durante suas numerosas viagens pela Ásia Menor, Galeno colecionou e descreveu muitos medicamentos e fórmulas, cujos métodos de preparação deram origem à **‘farmácia galênica’**, designação bastante expressiva que comprova o desenvolvimento que imprimiu à arte de curar. (VALLE, 1988)

Do séc. III, quando começa a invasão bárbara, até o ano de 476, com a queda do Império Romano, há uma grande retração da

ciência médica e do saber. Os centros urbanos são atacados e destruídos. Os cavaleiros fecham-se em seus castelos e o mundo acadêmico perde o seu valor.

Os médicos enfrentam o descrédito por não conseguirem conter as epidemias recorrentes (peste, cólera, varíola, entre outras). A população volta a buscar uma saída no campo do sobrenatural. A astrologia e os curandeiros retornam ao palco social, oferecendo alternativas ao caos que se instalava.

Os mosteiros foram transformados em depositários do conhecimento acumulado nos manuscritos e papíros da Antigüidade. Os monges eram os únicos a terem acesso ao conhecimento médico e, por isso, eram a referência em caso de necessidade. Surgem as Escolas de Salerno e Montpellier (séc. XIII) e, a partir destas, as universidades, abrindo para o leigo as portas do conhecimento, até então reservado aos monges e religiosos.

De vários setores vieram contribuições para a prática médica. A retomada da “esponja soporífera” (à base de ópio), usada pelos romanos, deu um novo impulso à cirurgia, assim como a técnica de cauterização com fogo e sangria, emprestada da medicina árabe.

A palavra droga surgiu na Antigüidade para designar as matérias vegetais, vindas do Oriente, empregadas como remédios ou condimentos. Sua etimologia é controversa. Enquanto dominavam a Península Ibérica (711-1492), os árabes exerceram e ensinaram a medicina. As mercadorias aromáticas e medicinais eram as mais procuradas no comércio nos países do Mediterrâneo e vendidas a peso de ouro. (CRISTINI, 1977) Abd-Allah Ibn Al-Baitar, que viveu no século XIII e foi o maior especialista árabe no campo da botânica aplicada à Medicina, viajou por muitos países em busca dos dados de que necessitava para seu trabalho. Produziu uma obra muito valiosa, descrevendo mais de 800 plantas. (BALBACH, s.d.)

Por outro lado, o vocábulo natureza teria, então, surgido no século XIV (adjetivando “natura”, do século XIII, que significa ‘natureza’) com o sentido de “ser natural”. É interessante notar que o termo natureza, modernamente, inclui ambigüidades. Designa o que é externo ao homem – meio no qual ele se insere – e, também, algo que lhe é interno, definindo uma “dimensão” do ser humano. (LUZ, 1988, p. 19-20)

Os historiadores mostram que a profissão de farmacêutico vinha se estabelecendo desde a Idade Média. Em 1240, Frederico II pro-

mulga o que foi a Magna Carta para aqueles profissionais. Essa lei é considerada a primeira referência legal européia de um padrão farmacêutico e incluía: 1) separação das atividades farmacêuticas da profissão médica; 2) supervisão oficial da prática farmacêutica; 3) obrigação, sob juramento, de preparar drogas dignas de confiança, de acordo com a arte, em quantidades uniformes. Desde a reurbanização da Europa e o reaquecimento do comércio, ocorridos a partir do século XI, os dispensários clericais e as farmácias privadas coexistiam no abastecimento farmacêutico. A verdadeira divisão social de funções “ocorria entre as fontes do saber popular curandeiro de aldeia e os ramos comerciais crescentes que se dividiam em herboristas e boticários.” (CARNEIRO, 1994, p. 50)

Assim, na Idade Média, desenvolve-se tanto uma prática do uso popular como um saber erudito (alquímico) sobre as plantas. Um médico suíço, Aureolo Felipe Teofrasto Bombastus de Hohenheim, conhecido como Paracelso (1493-1541), foi o pai de uma revolução no conhecimento médico e químico. Recusou a teoria humoral galênica, defendendo que as doenças não eram desequilíbrios de humores, mas sementes externas que, ao entrarem no corpo, produziam focos locais de enfermidade, que não deveriam ser combatidos com sangrias e sim com uma iatroquímica vegetal e mineral. A destilação das substâncias serviria para definir a sua essência – a “quintessência” – que enfrentaria a doença por uma relação de sintonia, onde o semelhante curaria o semelhante (Similia similibus curantur, mais tarde, um dos fundamentos da homeopatia). Desenvolveu, também, a “teoria das assinaturas”: todas as plantas estariam na Terra para beneficiar o homem, e o “Criador” lhes teria colocado um sinal, indicando como deveriam ser usadas. Haveria uma analogia entre o aspecto físico da planta e seu poder curativo. Uma planta em forma de coração, por exemplo, teria efeitos sobre doenças cardíacas, uma de cor vermelha seria boa para o sangue, as raízes que lembrassem os órgãos genitais poderiam ser indicadas para a esterilidade etc. Com o estudo mais profundo dos vegetais, essa teoria naturalmente foi superada. No entanto, Paracelso tornou-se um mito na ciência, uma figura multidisciplinar inovadora que ergueu os alicerces para a revolução científica dos séculos seguintes e lançou as bases da medicina natural. Dizia que o trabalho médico deveria ser o de estimular a resistência do organismo, usando-se remédios naturais e procurando atingir o máximo de capacidade de cura do próprio doente. Ressaltava a importância de se seguir todo um ritual na

preparação de ervas a serem utilizadas na terapêutica, pois cada processo acrescentaria um tipo de substância com capacidade de absorver (ou não) impurezas e considerava fundamental que o doente mantivesse o pensamento positivo para que a cura se processasse completamente. (SCHÜLER, s.d.)

A ciência ganhou enorme impulso com outros nomes célebres, tais como Rabelais, Garcia da Orta, Andrea Mattioli, Laguna, Linneu, Antonio de Gussien e tantos outros. Samuel Hahnemann, pioneiro na homeopatia, retirava das plantas e da natureza o máximo valor terapêutico, em outra dimensão, através da dose mínima (dinamização infinitesimal).

A história das plantas medicinais está interligada com a própria história da botânica e da medicina. Até o século XVI, os tratados de Botânica, então denominados “herbários”, consideravam as plantas por suas virtudes medicinais. A ascensão do prestígio da fitoterapia pode ser traduzida tanto pela difusão da publicação de herbários como pela criação da primeira cátedra de botânica na Escola de Medicina de Pádua, em 1533. Antes disso, as plantas eram tidas como meros ingredientes utilizados na fabricação de remédios denominados simples, com os quais se produziam os compostos. Só em 1542, foi elaborada, na Alemanha, a primeira farmacopéia, uma lista de 300 espécies de plantas medicinais provenientes de todas as partes do mundo. No final do século XVI, já haviam sido organizados jardins botânicos em várias universidades.

No Renascimento (séc. XVI), há a expressão de uma época de ruptura de visão e organização de mundo. É, ao mesmo tempo, um período de profundas modificações de idéias e costumes, compondo uma série de momentos inaugurais importantes na criação filosófica, científica, artística e tecnológica, que se irradiam para todo o mundo conhecido.

O momento de abertura ocorrido na Renascença é processado em dois níveis: na cultura popular e no saber erudito. Em ambos, a experiência com os vegetais (como saber herbário, alquímico e terapêutico) é um eixo central. Seu auge viria a ocorrer no século XVI, quando a expansão cosmográfica incluiu uma sede universalizante de classificação do mundo (taxionomia), especialmente das novas terras descobertas que, pela primeira vez, integravam-se num conhecimento de todo o mundo, enfim, circunavegado. A imprensa possibilitou a difusão ampliada de informações, através dos livros sobre botânica, então compreendida como um ramo da

medicina. (CARNEIRO, 1994)

Mesmo sem ter limites cronológicos muito precisos, esse renascimento farmacológico pode ser situado desde o final do século XV, tendo atingido uma culminância na primeira metade do século XVI. Um movimento duplo, autônomo mas relacionado, provoca um ressurgir de procedimentos terapêuticos eruditos e populares. De um lado, a retomada da botânica, da classificação de plantas, como parte de um processo taxionômico generalizado que refunda as ciências naturais. De outro, a descoberta de plantas novas na América e no Oriente, o salto no tráfico comercial de especiarias, a retomada do ópio no continente europeu, a disseminação de herboristas (ervanários) e preparadores de filtros (elixires). Contra o saber popular, a reação da Igreja seria violenta, perseguindo esses naturalistas renascentes em diversos lugares da América e da própria Europa. (CARNEIRO, 1994)

A botânica moderna teve início com o sueco Karl von Linné (1707-1778). Goethe, que foi também botânico de renome, cultivava em seu jardim a *Ginkgo biloba*, uma árvore originária do Oriente, que produzia efeitos terapêuticos considerados espetaculares sobre o sistema vascular, em especial, a microcirculação. Em 1815, ele se refere à beleza dessa árvore ornamental, utilizada pela medicina hindu como uma espécie de elixir da longa vida, num poema dedicado à sua amiga Marianne von Willemer. (FERRARI, 1987)

Na década de 70, do século passado, as investigações de Louis Pasteur (1822-1895) e de outros cientistas solucionavam apenas parcialmente o problema da relação entre micróbios e doenças. Mas a prova concludente ainda não existia. Esperava-se a invenção de técnicas e métodos capazes de permitir o controle rigoroso dos experimentos, em particular o isolamento e o manuseio de microorganismos. Um professor de Botânica da Universidade de Breslau, Ferdinand Cohn (1828-1898), reconheceu, inicialmente, a natureza vegetal das bactérias e estabeleceu, com firmeza, sua identidade com as plantas. Suas investigações sistemáticas, com várias descobertas importantes, foram responsáveis por trazer luz e alguma ordem ao conhecimento sobre as bactérias, considerando, por exemplo, a necessidade de classificá-las segundo gênero e espécie (à semelhança dos procedimentos botânicos). Os estudos de Cohn já seriam decisivos para o estabelecimento da Bacteriologia como ciência. Juntando-se a isto, no final de abril de 1876, ele recebe em seu laboratório um desconhecido médico que clinicava

no interior do país, desejando apresentar seus achados sobre a história de vida do *Bacillus* causador do antraz. Sob a égide de Cohn, foi publicado o artigo de Robert Koch (1843-1910), o médico do interior que esclareceria muitos outros mistérios. Pela primeira vez era reconhecida, sem contestação, a origem microbiana de uma doença e elucidada sua história natural. (ROSEN, 1994, p. 243)

As concepções atuais do medicamento têm origem no uso de substâncias químicas no tratamento de determinadas enfermidades. Neste sentido, o marco inicial da quimioterapia está ligado às descobertas de Pasteur e Koch. A identificação de microorganismos responsáveis por uma série de doenças exigiu que a pesquisa terapêutica se concentrasse na descoberta de instrumentos capazes de combater esses agentes etiológicos. (ALMEIDA, 1988)

2 A FITOTERAPIA NO BRASIL DO SÉCULO XVI AO XVIII

As primeiras notificações fitológicas brasileiras são atribuídas ao padre José de Anchieta e a outros jesuítas. Alguns desses manuscritos narravam “pescarias miraculosas” (PIRES, 1984, p. 63) realizadas pelos aborígenes, que narcotizavam os peixes com o uso de cipós que, hoje, sabe-se pertencerem aos gêneros *Serjania*, *Derris*, *Thephrosia* entre outros.

Entre os indígenas que habitavam o solo brasileiro, havia uma concepção mística da origem de todas as doenças sem causa externa identificável (ferimentos, fraturas, envenenamentos etc.). Acreditando em fatores sobrenaturais, os pajés associavam o uso de plantas a rituais de magia e seus tratamentos eram, assim, transmitidos oralmente de uma geração a outra. Contudo, os nativos não conheciam os meios para enfrentar as doenças trazidas pelos portugueses, responsáveis por inúmeras mortes e pela dizimação de muitas tribos. Do século XVI ao XVIII, atuavam no Brasil os jesuítas da Ordem de Santo Inácio de Loyola, que aprenderam o uso de plantas medicinais com os pajés e foram gradativamente substituindo estes últimos no tratamento de doenças que acometiam os indígenas catequizados (SCHROEDER, 1988).

O número de profissionais oficialmente habilitados para o exercício da medicina – ‘físicos’ – era muito reduzido. Por isso, os jesuítas assumiram a maior parte dos atendimentos, inclusive aqueles

dados aos colonizadores. Nos prédios da Companhia de Jesus havia enfermarias e boticas (do grego apothéke, ‘depósito’), de onde se despachavam remédios. Iniciava-se, assim, a assistência hospitalar no Brasil. Para a maior parte da população, e durante muitas décadas, os cuidados oferecidos pelos jesuítas eram os únicos disponíveis.

Um português que viveu na Índia é o nome que melhor sintetiza o novo saber herbário. Com sua obra, editada em Goa em 1563, *Colóquios dos Simples, das Drogas e Cousas Medicinais da Índia*, Garcia da Orta produziu a principal contribuição científica de Portugal para a Renascença européia. A Contra-Reforma e o Concílio de Trento não agem, como fizera antes o Concílio de Rheims, que proibira ao clero o exercício da Medicina, mas oficializaram uma farmacopéia jesuíta e reestabeleceram o controle clerical sobre esse campo arriscado, pois nele exercia-se um experimentalismo intrínseco diante de cada novo doente, sempre singular. (CARNEIRO, 1994)

Foi um momento de excepcional relaxamento que permitiu a Garcia da Orta publicar a sua obra. O início do período colonial moderno constituiu-se num tempo de impacto interétnico, quando a Europa não havia ainda estabelecido uma posição definida sobre a América e o Oriente. A Igreja demorará algum tempo para poder legislar e atuar em relação a questões como a existência ou não da alma dos índios, a legitimidade de suas ervas de cura e o controle da relação com o saber indígena americano ou oriental hindu, chinês e malaio. Garcia da Orta foi um dos dois únicos leigos a terem trabalhos publicados em português na Índia, numa casa impressora que logo seria controlada ferreamente pelos jesuítas. Cabe lembrar o cuidado da corte portuguesa em impedir o desenvolvimento político, econômico e cultural de suas colônias, de tal forma que, no Brasil, por exemplo, a primeira casa impressora só veio a funcionar, de fato, no século XIX, com a transferência da corte para o Rio de Janeiro. (CARNEIRO, 1994, p. 61-62)

A medicina praticada no continente europeu associava astrologia e alquimia a antigos conhecimentos greco-romanos. Os médicos seguiam as idéias de Hipócrates e Galeno, expressas no conceito de que as doenças decorriam das desarmonias e da corrupção dos humores e, por consequência, todo esforço da medicina curativa visava a refazer esse desequilíbrio e eliminar essa decomposição. Daí as sangrias e os purgantes serem considerados os dois grandes

remédios a se utilizarem, indistintamente, em todas as doenças. Os procedimentos eram tão temíveis quanto as enfermidades e, em geral, a sangria era associada a medicamentos extraídos de plantas e minerais (vomitivos, purgativos, sudoríficos, diuréticos etc.). Os receituários continham esta ordenação inalterável, que servia para todos os casos: “Depois de sangrar e purgar, como de direito, aplique...” (RIBEIRO, 1971, p. 141). Uma adolescente considerada “histérica”, fizeram-na sangrar 200 vezes em um ano e meio. Calvino (1509-1564) far-se-ia purgar 161 vezes, em 1557. Purgavam-se e sangravam-se também as pessoas saudáveis, preventivamente, “para ajudar a natureza”: duas vezes ao mês recorria-se ao barbeiro sangrador ou ao boticário purgador. (CARNEIRO, 1994)

A terapêutica, no Brasil Colonial, não fugiu desta orientação e andava longe da eficácia. Não raramente foi prejudicial devido, principalmente, aos mesmos fundamentos aplicados na Europa. Médicos, cirurgiões, jesuítas, mezinheiros (curandeiros) – além dos barbeiros sangradores e boticários – sangravam e purgavam intensamente. No seu famoso Tratado Único da Constituição Pestilencial de Pernambuco, João Ferreira da Rosa deteve-se longamente sobre os empregos e as vantagens das sangrias, assim como na crítica aos que, “por ignorância”, desprestigiavam-nas. Somente no fim do século XVII se tem notícia de advertências categorizadas contra o uso excessivo dessa terapêutica. Em Salvador, Nuno Marques Pereira narrou que os profissionais, quando chamados para atender os doentes, logo depois de tomar o pulso nos dois braços, sem outras indagações, prescreviam sangrias. Insistiam com a mesma conduta nas visitas subseqüentes e, se o paciente não apresentasse melhora, despediam-se, recordando:

“Tengo sangrado, e purgado,
Si no quere quedar bueno,
Hirás para el sacristan,
Que asi lo manda Galeno.”

(PEREIRA apud RIBEIRO, 1971, p. 143)

Ao virem para o Brasil, os poucos “licenciados” ou “físicos” (médicos geralmente de baixa condição social, que estudavam em Coimbra ou Salamanca) não contavam sequer com as drogas usadas na Península Ibérica, tendo que improvisar **medicamentos da flora nativa**. Porém, muitos indivíduos praticavam ilegalmente a medicina: naturalistas viajantes, fazendeiros etc. Quaisquer leigos

que julgassem possuir noções rudimentares da “arte médica” eram solicitados “a tratar os doentes – examinavam, diagnosticavam, medicavam e até operavam.” (SCHROEDER, 1988, p. 10)

O ensino da Medicina, até o século XVIII, era ministrado principalmente em Coimbra, Montpellier e Edimburgo. Os “doutores” que chegavam ao Brasil haviam defendido recentemente suas “conclusões magnas” (ou teses) naquelas escolas. Impunham-se na sociedade colonial entre as personalidades mais cultas e respeitadas e eram de grande influência na organização social e política, constituindo um “poder médico” durante o século passado. (COSTA, 1983)

Os primeiros trabalhos de Botânica Médica foram desenvolvidos por Guilherme Piso e Georg Maregraf, quando aqui chegaram as expedições científicas de 1637, promovidas pelo governo holandês de Maurício de Nassau. (PIRES, 1984)

Desde a renascença farmacológica emergia uma atitude que permaneceu em autores do século XVII, como Piso: a abertura às novas drogas indígenas, um experimentalismo relativo diante de um mundo novo, onde, embora se devesse manter a referência aos clássicos oficiais, devia-se também conhecer as artes da própria terra. O inovador era, precisamente, a coragem de recuperar o valor da medicina popular, que na Europa era abominada como arte satânica. Acontece, portanto, “desde a descoberta dos novos mundos, uma fusão do saber botânico-médico, que será composto tanto da tradição clássica e árabe como das novas plantas e saberes”. (CARNEIRO, 1994, p. 66)

Na Colônia, havia apenas a instrução e formação, em algumas santas casas de misericórdia e hospitais militares, de cirurgiões-barbeiros – que passaram a realizar não apenas a cirurgia (predominantemente mutiladora), mas também a exercer a medicina da época (amputavam, sangravam, aplicavam ventosas e sanguessugas).

3 A ARTE DE CURAR A PARTIR DO SÉCULO XIX

Em 1808, com a vinda do príncipe regente, são inauguradas duas escolas de cirurgia, uma no Rio de Janeiro e outra na Bahia, mais tarde transformadas em academias médico-cirúrgicas, em 1813 e 1815, respectivamente. O título de “cirurgião-aprovado” era

reservado àquele que concluísse, após 5 anos, os estudos de anatomia, química, fisiologia, higiene, etiologia, patologia, terapêutica, operações, obstetrícia e clínica médica. As academias passaram à condição de faculdades de medicina, em 1832. Agora com 6 anos, o curso conferia o título de “doutor” em medicina. Seu currículo era composto de matérias consideradas básicas (botânica, anatomia, fisiologia, física e química), auxiliares (a patologia, por exemplo) e as cadeiras de clínica e de cirurgia.

No parecer de Clark (1939, p. 9), encontra-se a menção de que o século XIX, em matéria de terapêutica, foi o “século da resignação”. O médico, segundo ele, não passava de um “ouvreur de cadavres”. As idéias de Morgagni (1682-1771), sábio que localizou as doenças nos órgãos sólidos do corpo humano, ainda guiavam as ações médicas. A teoria e a prática da Medicina, durante 2.000 anos, caracterizavam-se, respectivamente, pelo “domínio da patologia humoral e pela administração abusiva de drogas de ação desconhecida, tiradas de plantas ou de órgãos animais, em fórmulas extremamente complexas, para combater sintomas de significação igualmente ignorada”. Durante todo esse tempo, as doenças representavam “conflitos de humores estragados”, concluíam as conferências médicas. Foi, então, que surgiu o “conceito anatômico” de Morgagni, que deu grande impulso à anatomia patológica no século XIX. As autópsias revelaram lesões orgânicas, prestando grande serviço ao gênero humano. “Daí o ceticismo dos grandes clínicos do século passado em relação aos medicamentos. Só era bom médico o que não acreditasse no valor das drogas.” (CLARK, 1939, p. 10)

Um dos mais importantes precursores da medicina popular no nosso país, o naturalista Alexandre Rodrigues Ferreira, nascido na Bahia, em 1756, é uma legítima exceção às regras daquele período. Tendo estudado História Natural em Coimbra, deixou cerca de 100 obras inéditas sobre botânica, zoologia e etnologia da Amazônia brasileira, dentre as quais apenas a Viagem filosófica chegou a ser publicada, pelo Conselho Federal de Cultura, em 1971. (GO-ELDI, 1982) A citação desse pesquisador objetiva destacar o desinteresse histórico das autoridades brasileiras, também no que se refere a este tema. Muitos manuscritos de Rodrigues Ferreira, que se encontravam em Portugal, foram cedidos no final do século XIX ao governo brasileiro para que os publicasse e devolvesse. “Infelizmente, tais obras encontram-se à mercê das traças na Biblioteca Nacional do Rio de Janeiro e dentre elas estão incluídas

mais de duzentas magníficas pranchas de espécies de plantas da Amazônia”, adverte Pires (1984, p. 64)

Contudo, a medicina que hoje se conhece como científica nasceu no século passado. Seu desenvolvimento tem sofrido profundas modificações, especialmente em relação a seus objetivos e sua prática. A doença, até o século XVIII, era considerada uma luta entre a natureza sadia do indivíduo e o mal que o atingia. A intervenção terapêutica era restrita, à semelhança da medicina hipocrática, em que o exercício profissional tinha como principais funções o diagnóstico e o prognóstico.

As enfermidades eram classificadas segundo modelos botânicos, que não levavam em consideração as relações de causa-e-efeito, a cronologia dos eventos, nem mesmo seu trajeto no corpo do doente. Ao médico cabia identificar a “espécie nosológica” pelos detalhes de sua aparência, separando os sintomas próprios da doença daqueles identificados pelas características individuais do paciente. (SCHROEDER, 1988, p. 25)

Enquanto se consolidava esta “medicina classificatória” ou “medicina das espécies”, no Brasil exigia-se a atenção do médico para o controle das epidemias. O registro clínico dos diversos casos se destacava como uma importante fonte de saber.

No século XIX, a visão do médico se afasta do modelo botânico. A doença passa a ser uma combinação de elementos mais simples (os sintomas), num raciocínio similar ao da química. É necessário aprender a reconhecer os sintomas mais importantes de cada doença. Constitui-se uma verdadeira “gramática de sintomas”. Mantêm-se, porém, os procedimentos da medicina das espécies de classificar traços idênticos, mas o olhar se organiza de outro modo, permitindo delinear as possibilidades e os riscos. Há uma nova identificação entre a essência da doença e o conjunto de sintomas através dos quais ela se manifesta. Entre o ato perceptivo e o elemento da linguagem, as doenças formam um código de saber (modelo lingüístico). O ser vivo tem uma capacidade normativa, de adaptação, de instituir normas diferentes em condições diferentes. A mudança do estado ‘normal’ para o ‘patológico’ é percebida pelo indivíduo, quando se sente com menor potencial adaptativo. Esta medicina clínica (do grego klíne, ‘leito’), apreendida a partir da observação à beira do leito do paciente e pela repetição dos fenômenos nas epidemias, consubstanciada numa gramática de sintomas e nas estatísticas de casos, irá associar-se à anatomia

e à fisiologia, constituindo o saber anatomofisiopatológico, base da medicina contemporânea. Outros saberes e outras práticas terapêuticas continuam existindo, como a medicina homeopática iniciada por Samuel Hahnemann. Porém, mesmo quando mais eficazes, não conseguem abalar a hegemonia do referido saber anatomofisiopatológico. (SCHROEDER, 1988)

Desde o início do nosso século, debelar as epidemias urbanas era uma questão de economia nacional, pois os navios se recusavam a atracar em portos (como o de Santos e do Rio de Janeiro), onde eram frequentes as epidemias de peste, varíola e febre amarela.

Neste cenário, destacam-se nomes como o de Osvaldo Cruz, implantando o combate de campo e a vacinação obrigatória; Adolfo Lutz, Emílio Ribas, Vital Brasil (um dos principais responsáveis pelo desenvolvimento da farmacologia nacional); Rocha Lima (especialista em medicina tropical); Carlos Chagas e outros gigantes da medicina brasileira, que começava a despontar.

Ezequiel Correia dos Santos (1801-1864) com a pereirina, Theodoro Peckolt (1822-1912) com a análise de centenas de plantas brasileiras, e Pedro Batista de Andrade (1848-1937), aconselhando o emprego industrial de vários produtos da flora brasileira, foram os pioneiros das ciências farmacêuticas no Brasil.

A maior parte da Biologia e da Medicina contemporâneas tem uma visão mecanicista da vida, e tenta reduzir o funcionamento dos organismos vivos a mecanismos celulares e moleculares bem definidos. Esta concepção mecanicista é justificada, em certa medida, segundo Fritjof Capra (1986, p. 260), pelo fato de “os organismos vivos agirem, em parte, como máquinas. Eles desenvolveram uma grande variedade de peças e mecanismos semelhantes a máquinas”, provavelmente porque o funcionamento mecânico teria sido vantajoso.

A ciência biomédica, na esteira de Descartes, concentrou-se nas propriedades mecânicas da matéria viva e negligenciou o estudo de sua natureza de organismo ou sistêmica. A concepção sistêmica vê o mundo em termos de relações e de integração. Os sistemas são totalidades integradas, cujas propriedades não podem ser reduzidas a unidades menores. Em vez de se concentrar nos elementos ou substâncias básicas, “a abordagem sistêmica enfatiza princípios básicos de organização. Os exemplos de sistemas são abundantes na natureza.” (CAPRA, 1986) Todo e qualquer organismo, pas-

sando pela imensa variedade de plantas até o ser humano, é uma totalidade integrada e, portanto, um sistema vivo.

A saúde e o fenômeno da cura têm assumido significados diferentes, de acordo com a época. O conceito de saúde, tal como o conceito de vida, não pode ser definido com precisão. De fato, os dois estão intimamente relacionados. O que se entende por saúde depende da concepção que se possui do organismo e de sua relação com o meio ambiente. Como essa concepção muda de uma cultura para outra e de uma época para a seguinte, as representações sobre saúde também se modificam.

A OMS sugere uma reflexão ao definir saúde como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade”. Ainda que irrealista, por descrever a saúde como se um bem-estar pudesse ser perfeito e estático, em vez de um processo de mudança e evolução, a definição revela a natureza holística da saúde, que deve ser apreendida quando se pretende entender o fenômeno da cura. Ao longo dos tempos, a cura foi praticada por curandeiros populares, guiados pela sabedoria tradicional, que concebiam a doença como um distúrbio da pessoa como um todo, envolvendo não só seu corpo, como também a sua mente, a imagem que tem de si mesma, sua dependência do meio ambiente físico e social, assim como sua relação com o cosmo e as divindades. Esses curandeiros, que ainda tratam de um grande número (talvez a maioria) de pacientes no mundo inteiro, adotam muitas abordagens diferentes, e usam uma ampla variedade de técnicas terapêuticas. (CAPRA, 1986)

Assim, nesta concisa digressão histórica, revisitando brevemente alguns pontos de vista, observa-se que o predomínio de um saber específico sobre os demais contemporâneos não significa necessariamente a sua superioridade, mas a melhor adequação a uma determinada ordem socioeconômica e política. O saber dominante permanece hegemônico através de um processo tão eficiente, que passa a ser considerado como único saber válido. Elege-se, na sociedade, um saber médico que busca a doença no corpo orgânico ou em suas partes, empregando-se um método objetivo no qual não há espaço para o ‘discurso do doente’.

4 NOMENCLATURA E PERSPECTIVAS DAS PLANTAS

Utilizando-se de palavras e expressões que os representassem, o homem vem nomeando os vegetais de seu ambiente, desde os primórdios da civilização. Na linguagem corrente, foram acrescentados outros nomes, principalmente durante os períodos das grandes viagens dos chamados descobridores de continentes e depois dos colonizadores, que propiciaram uma troca de conhecimentos entre povos e raças distintas. (SIMÕES et al., 1989)

Muitas espécies botânicas receberam o mesmo nome popular, por semelhança com outras espécies. A *Arnica montana* L. é um exemplo. Planta tradicionalmente denominada de “arnica” no continente europeu e utilizada externamente em contusões e hematomas, foi aqui substituída por *Stenachaenium campestre* Backer e *Solidago chilensis* Meyen, as nossas arnicas-silvestres, usadas com as mesmas finalidades. Algumas vezes, num mesmo território, descobria-se igual uso empírico para plantas distintas, como, por exemplo, o capim-limão (*Cymbopogon citratus* D.C.), a erva-cidreira (*Aloysia triphylla* Britt. ou *Lippia citriodora* H.B.K.) e a melissa, utilizadas como tranqüilizantes, todas conhecidas popularmente como “erva-cidreira”.

Diversas outras espécies de distribuição mais ampla possuem muitos nomes populares, segundo as diferentes regiões e culturas. É interessante o exemplo da erva-de-santa-maria (*Chenopodium ambrosioides* Linné), muito utilizada no nosso meio por suas propriedades anti-helmínticas (vermífugas), assim como inseticida, em seu uso doméstico. Seus nomes vulgares são bastante variados: pacote e quenopódio (Amazonas e Espírito Santo); mentrasto, mentrei, mentrusto, mentruz (Paraíba); mastruço ou mastruz (Goiás, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Rio Grande do Norte); ambrósia-do-méxico, apazote, chá-do-méxico, cravinho-do-mato, erva-embrósia, erva-formigueira etc. em outras áreas geográficas. (CAMARGO, 1985) Estes fatos, freqüentemente, geram dificuldades e levam a confusões que podem ser sérias, dependendo da toxicidade da planta usada.

A necessidade de uniformização na nomenclatura das plantas mobilizou botânicos, principalmente a partir do século XVIII. Desenvolveu-se, então, um sistema de identificação de espécies vegetais que solucionou, em grande parte, os problemas referentes à sua identidade. Este sistema baseia-se em um binômio

latino, cuja composição é única, segundo regras internacionais, sendo formado por dois nomes correspondentes ao gênero e à espécie, nesta ordem. Acrescenta-se, abreviado ou não, o nome do botânico que identificou o vegetal. Para exemplificar, cita-se o louro (*Laurus nobilis* Linné), que teve sua origem nas regiões do Mediterrâneo: *Laurus* corresponde ao gênero, *Laurus nobilis* ao nome científico e Linné, ao botânico que, após rigorosa pesquisa, denominou esta espécie.

Um gênero de plantas reúne espécies com características semelhantes, mas cada espécie é única. Os gêneros, por sua vez, são agrupados em famílias botânicas, também segundo aspectos afins. No exemplo citado, a família é Lauraceae.

Nos casos em que uma planta foi nomeada e descrita mais de uma vez, as normas internacionais estabeleceram a prioridade para o nome mais antigo, não desprezando os demais. Por isto, algumas espécies possuem mais de um ‘sinônimo’ científico na literatura. Este sistema de identificação foi decisivo para um melhor conhecimento do reino vegetal, mas naturalmente não é perfeito. Persistem, ainda hoje, problemas de identificação, por exemplo, quando da utilização de plantas medicinais comercializadas sob a forma de pó. (SIMÕES et al., 1989)

O estudo de plantas medicinais no Brasil baseava-se principalmente em informações populares. Após o reconhecimento do princípio ativo, os pesquisadores passaram a se dedicar ao estudo de outras plantas pertencentes à mesma família, buscando outros análogos biologicamente mais ativos. Hoje, pesquisas quimiossistemáticas e fitogeográficas, já consolidadas no Brasil, contribuem para uma seleção mais aprimorada dos vegetais, dentro de suas famílias. (BERGAMASCO et al., 1990)

A preferência por produtos biológicos naturais, em vez de sintéticos, atualmente em voga no país, tem sido uma das razões fundamentais da renovação do interesse pela medicina popular. O estudo de plantas medicinais certamente não significa um retorno ao passado, mas um importante avanço em direção ao futuro, através de programas de aproveitamento dessa rica fonte de medicamentos representada pela flora brasileira. A evolução científica não permite retrocessos. No presente, a moderna e sofisticada farmacologia ainda depende muito dos vegetais para obtenção de recursos que só a natureza soube prover: “Por isso mesmo, pelo crescente interesse neste campo, houve um grande

estímulo ao estudo de plantas com finalidade terapêutica”. (OCHIONI, 1979, p. 199).

A resposta ao interesse despertado para um tratamento “mais natural”, praticamente isento de reações adversas e efeitos colaterais, implica a análise de vários fatores. Do ponto de vista científico, a fitoterapia tem sido mais aceita em virtude de trabalhos protocolados e bem estruturados (ainda que em número reduzido), com a participação efetiva de pesquisadores experientes, visando a sua legitimação pela comunidade científica. Sua mecânica de operação consiste, geralmente, em submeter as preparações de espécies vegetais, tal como são usadas pela população em geral, a uma completa bateria de testes farmacológicos, toxicológicos, pré-clínicos e clínicos, através dos quais procura-se a confirmação (ou não) da propriedade terapêutica que lhes é atribuída.

Em muitas ocasiões, a pesquisa sobre determinada planta é realizada com uma finalidade inicial e, no decorrer dos ensaios farmacológicos e clínicos, são descobertas propriedades mais importantes. É interessante o exemplo da vinca-rosa (*Catharanthus roseus*, planta popularmente conhecida no Brasil como “maria-sem-vergonha”). O estudo de sua ação hipoglicemiante permitiu determinar propriedades leucopenizantes e o isolamento de duas substâncias de grande valor: a vincristina e a vimblastina, empregadas no tratamento da leucemia. Com a descoberta, em 1960, desses dois agentes antitumorais de comprovada utilidade clínica, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos concentrou esforços para selecionar plantas com atividades anticancerígenas. O “National Cancer Chemotherapy Program” vem testando cerca de 120.000 extratos vegetais, de 35.000 diferentes espécies obtidas de fontes espalhadas por todo o mundo. Vale ressaltar que muitas destas plantas foram escolhidas exclusivamente a partir da evidência folclórica do seu valor medicinal. (CHADHA, SINGH, 1991)

Mesmo as civilizações com tradição de emprego de plantas, como a chinesa, valem-se de produtos de síntese ou semi-sintéticos, numa combinação eficiente contra muitas doenças. (BANERMAN, 1977 ; ZIRVI, 1978)

Alguns desses remédios podem não ter valor terapêutico de destaque, todavia muitos outros podem ser bastante valiosos. (Morrison, 1982) A procura essencial, agora, é a do ponto de equilíbrio entre o conhecimento popular e a ciência moderna, entre o natural e a síntese, “sem a negação absoluta de um ou a louvação cega da ou-

tra, como era comum até recentemente.” (FERRARI, 1987, p. 197)

Em muitas plantas medicinais já se comprovou que os princípios ativos apresentam variações ao longo do dia, dado conhecido há séculos pelos herboristas e curandeiros da medicina indígena. Exemplos curiosos são os da morfina (extraída do ópio ou suco de papoula, a *Papaver somniferum*) e a atropina (obtida da *Atropa belladonna*), cuja produção do princípio ativo é quatro vezes maior pela manhã do que durante a noite. Em outros casos, o princípio ativo varia segundo a fase de germinação da planta (Modesto-Filho, 1988), podendo explicar o porquê do ‘descredenciamento’ da propriedade terapêutica de alguns recursos fitoterápicos, classicamente empregados pela população. Também o tipo de solo e clima poderão influenciar no aspecto de uma mesma espécie vegetal e, por conseguinte, na produção dos princípios ativos. (HILL, 1967)

Um obstáculo importante à utilização de medicamentos vegetais é a inexistência de farmacopéias nacionais em muitos países. Enquanto a Índia e a China têm elaborado farmacopéias com receitas de medicamentos à base de plantas, muitos outros países possuem apenas antigos manuscritos nos quais descrevem as propriedades de alguns vegetais, tais como: atividades, sabor, odor, modificações durante a digestão e ação terapêutica específica. No terceiro mundo, a utilização destas plantas medicinais limita-se, principalmente, a conhecimentos locais de medicamentos tradicionais. (BANNERMAN, 1982)

Os extratos de plantas, apesar de serem preparados de acordo com os métodos previamente padronizados, podem, na prática, não obter um conteúdo constante do princípio ativo. Há inúmeros obstáculos de ordem técnica e econômica na pesquisa e produção de medicamentos a partir de vegetais, alguns revistos por Farnsworth (1985), Bonati (1980) e Magistretti (1980). Um deles é a padronização do método. Concentrações variáveis do mesmo princípio ativo podem ser obtidas de plantas idênticas colhidas, seja em diferentes habitats ou, despreocupadamente, em diferentes estágios de crescimento. (MAGISTRETTI, 1980)

A medicina tradicional responde a algumas necessidades históricas de saúde psicossocial, física e de bem-estar da sociedade moderna. A consciência das possibilidades inerentes à utilização de praticantes da medicina tradicional, como agentes de vanguarda no desenvolvimento de sistemas de saúde, estaria condicionada predominantemente por fatores relativos à decisão política. Com-

pete aos governantes atribuir a devida importância à utilização de seus sistemas de medicina tradicional, com as adaptações e regulamentações pertinentes. (AKERELE, 1983)

5 A FLORA MEDICINAL DO BRASIL E A POLÍTICA DE MEDICAMENTOS

Num país como o nosso, onde a flora medicinal é tão rica, a produção de medicamentos a baixo custo constituiria uma grande vantagem econômica. (PEIGEN, 1981) Características como eficácia na ação terapêutica e baixa toxicidade tornaram as plantas medicinais e suas preparações amplamente aceitas. Assim, elas não apenas exercem um papel importante nos serviços de saúde pública, como também oferecem embasamento para a busca de novas drogas, através da pesquisa científica moderna.

Acredita-se que o Brasil disponha de 60 a 250 mil espécies vegetais superiores, das quais a absoluta maioria ainda não foi objeto de descrição científica. Embora 40% delas devam conter propriedades terapêuticas, o país gasta entre 2 a 3 bilhões de dólares, por ano, na importação das matérias-primas de 90% dos remédios sintéticos que a população consome. (OLIVEIRA et al., 1992) O número de espécies botânicas nativas no país, de acordo com Barreiro (1981, p. 53), situa-se em torno de 120 mil. Porém, o desenvolvimento da fitoquímica brasileira é tido como recente, apesar de diversas espécies de nossa flora encontrarem “aplicações terapêuticas na medicina tradicional”.

Na leitura de Farnsworth (1984), calcula-se que existam de 250 a 750 mil espécies de vegetais superiores. Cerca de 10% estariam sendo utilizadas na medicina tradicional. Até o ano daquela publicação, havia trabalhos científicos reconhecendo valor terapêutico em cerca de 1% (de 250 a 750) das espécies conhecidas.

Na primeira edição da Farmacopéia Brasileira – tratado que contém a relação oficial dos fármacos (do grego *phármakon*, ‘medicamento, substância, preparado ou matéria-prima com ação terapêutica’), em 1929, as plantas eram a fonte, quase exclusiva, da maioria dos itens. Na edição de 1976, pouco mais de 20 fármacos ativos não eram químicos. O Brasil produzia 294 e importava os demais, que se transformavam em cerca de 14 mil marcas de remédios.

Dentre os fármacos e aditivos, existentes e usados, as entidades encarregadas do preparo das farmacopéias selecionam os necessários e os incluem nesses códigos oficiais. Na literatura científica estavam descritos cerca de 4.600.000 compostos químicos, identificados e caracterizados. Provenientes das mais diversas fontes, a cada ano são acrescidos em torno de 100.000 novos compostos. Contudo, o número daqueles considerados básicos é muito menor. (KOROLKOVAS, HARAGUCHI, 1978, p. 250-251).

O perfil de morbimortalidade da população deve ser a base para se estabelecer a lista de medicamentos de qualquer país, para que as substâncias necessárias ao tratamento e controle das patologias mais prevalentes estejam disponíveis e a custo acessível. A Organização Mundial da Saúde julga que, aproximadamente, 300 medicamentos, chamados essenciais, sejam suficientes para cumprir tal função. No Brasil, há cerca de 10.000 produtos comercializados, “a maioria deles vendidos nas farmácias sem receita médica.” (ROZENFELD, PEPE, 1992, p. 279) Além desse número excessivo significar uma baixa qualidade na utilização dos fármacos, a automedicação é um agravante extremamente comum.

O problema do medicamento no Brasil atingiu proporções tão inaceitáveis, de acordo com os princípios sanitários internacionais, que há divergências consideráveis quanto aos dados. Segundo Fonteles (1995), existem cerca de 60.000 especialidades farmacêuticas registradas em nosso país. Destas, aproximadamente 32.000 estariam sendo comercializadas de maneira intermitente, de tal modo que, em média, 16.000 remédios circulariam pelos balcões das farmácias. Esse número poderia ser reduzido para menos de 3.000 especialidades, das quais há consenso de que cerca de 300 poderiam compor uma lista de medicamentos essenciais.

A multiplicidade de remédios pode induzir os profissionais de saúde a erros e a conceitos equivocados de farmacologia clínica, que são repassados ao paciente devido ao desconhecimento da totalidade de efeitos colaterais, farmacocinética, interações medicamentosas e ações agonistas e antagonistas nos diferentes órgãos e sistemas.

As atividades de saúde, que eram da responsabilidade do ministério da Justiça e Negócios Interiores, em 1930, passaram para o âmbito do novo ministério da Educação e Saúde. Nele, o Governo Federal concentrava os esforços na proteção à maternidade e à infância, além do combate às endemias rurais. As organizações estatais

de saúde foram reformuladas e ampliadas. É criado, em 1942, o Serviço Especial de Saúde Pública, que, no entender de Madel Luz (1986, p. 57-58), representava uma ampliação significativa da ação médico-sanitária no Brasil. O poder institucional, enquanto poder do Estado, responde concentrando decisões e riquezas. “Mantém as condições de vida da população estruturalmente intocadas, mas concede aposentadoria, pensões, atenção médica.” A miséria e a desnutrição permanecem, entretanto, as campanhas se instituem em departamentos e serviços: a tuberculose passará a ser “medicamente combatida”.

Até a década de 50, o Brasil possuía uma das indústrias farmacêuticas mais promissoras do mundo. Exportava medicamentos e vacinas para a Europa e os Estados Unidos, quando estes não eram capazes, ainda, de produzi-los. Muitas empresas brasileiras contavam com centros de pesquisa e desenvolvimento próprios. Entre 1957 e 1975, mais de 37 laboratórios nacionais foram adquiridos por grupos estrangeiros. (VIDAL, 1994)

A saúde, enquanto setor estatal, vai sofrendo um processo de esvaziamento acentuado, culminando com a extinção do MES, em 1953, em proveito da Educação. Se, por um lado, passa a existir o Ministério da Saúde, ‘independente’, na estrutura organizacional do Estado, por outro lado, o modelo de intervenção curativa e individual, apenas 10 anos depois, atingirá, de fato, algumas camadas da população urbana diretamente ligadas aos setores básicos de produção social: o secundário (industrial) e o terciário (administração, comércio, finanças).

As análises disponíveis sobre a estruturação da indústria farmacêutica no Brasil apontam o período seguinte à Segunda Guerra Mundial como decisivo, no que se refere às mudanças que colocam a indústria nacional em posição bastante defasada, do ponto de vista tecnológico, em relação às estrangeiras. Porém, desde os anos 20, já se delineavam diferenças substantivas de estruturação, no que diz respeito à pesquisa e às estratégias de comercialização. A presença constante e maciça da propaganda de remédios, ao longo da história, amplia significativamente seu poder de impacto (e cobertura) com o advento do rádio e da televisão. Neste sentido, uma questão a ser aprofundada é a dos determinantes no processo de estruturação da conscientização sobre saúde e terapêutica, assim como de formação de suas representações sociais, nas quais os meios de comunicação de massa, através da veiculação das men-

sagens publicitárias, têm ocupado um espaço bastante expressivo. (TEMPORÃO, 1986)

O período pós-Segunda Guerra teria proporcionado as condições institucionais favoráveis à consolidação da trajetória do medicamento. O desenvolvimento da indústria farmacêutica moderna baseou-se nas transformações da dinâmica do regime tecnológico. Sua eficácia competitiva esteve e está diretamente relacionada à quantidade e à qualidade da descoberta de novos produtos, que não possuem apenas grau temporário de monopólio e se encontram imunes à competição direta, como também permitem que sejam praticados preços mais altos, que viabilizam a sua produção, a qualquer custo. (VIANNA, 1994) As descobertas do período pré-guerra, principalmente as da sulfa e da penicilina, trouxeram esperança, mas só estiveram disponíveis no final da década de 40, quando a indústria farmacêutica concentra capital e se estrutura para produzir em larga escala. A saúde torna-se um bem a ser preservado, através de atitudes individuais. A ideologia da prevenção, que acompanha o discurso do direito à saúde, representa um convite ao consumo profilático de medicamentos e um grande estímulo ao marketing da indústria farmacêutica. (ALMEIDA, 1988)

*“O número de espécies botânicas
nativas no Brasil situa-se em
aproximadamente 120.000, sendo
porém recente o desenvolvimento da
fitoquímica moderna brasileira.”*
(Acad. Bras. Ciências, v. 53, nº 1, 1981)

3 ASPECTOS BOTÂNICOS

Paulo Cesar Ayres Fevereiro

A base de formação estrutural de todas as plantas é o caule. Todas as plantas, sem exceção, o possuem. Partindo deste órgão primordial, as plantas poderão ter folhas e raízes. Vale salientar que poderão existir plantas sem folhas ou com folhas modificadas em outras estruturas (como espinhos, por exemplo) e plantas sem raízes (como em algumas aquáticas e em algumas epífitas). No caso de vegetais Fanerógamos (isto é, com flores), tais flores serão, basicamente, folhas que se modificaram para a função reprodutiva, ou seja, cada folha seria uma unidade componente da flor modificada (seja sépala, pétala, estame ou carpelo). As plantas podem ser classificadas de várias maneiras, como, por exemplo, pela duração de seu ciclo vital. Teríamos, então, os vegetais anuais (que completam seu ciclo vital em até 1 ano); os bianuais ou bienais (com ciclos vitais de até 2 anos) e os perenes (com ciclos vitais durando mais de 2 anos).

Em função de seus hábitos (portes), os vegetais poderão ser classificados em:

- **ervas:** plantas prostradas de consistência herbácea, cujo principal tecido de sustentação é a celulose;
- **subarbustos:** plantas eretas, sem lignina (substância principal da madeira), cujo tecido de sustentação principal é o colênquima (um tecido bastante elástico e resistente à ruptura, em função de seus reforços suplementares de celulose);
- **arbustos:** plantas lenhosas (com lignina) eretas, com eixo aéreo principal ausente ou muito curto e ramificações caulinares partindo, portanto, da base da planta. Tais plantas atingem, geralmente, uma altura de até 4 metros;
- **árvores:** plantas também lenhosas, eretas, mas com um eixo aéreo principal bem definido chamado “tronco”. A partir deste tronco surgem as ramificações ou ramos. Podem assumir grandes proporções como é o caso das sequóias norte-americanas e de alguns eucaliptos na Austrália. Árvores pequenas com uma altura em torno de 4 metros ou ao redor disto são chamadas de arvoretas.

Outro tipo de hábito pode também ser encontrado como, por exemplo, nas palmeiras, cujo tronco não ramificado (estipe ou estípite) porta no seu ápice uma coroa de folhas.

Poderemos classificar os vegetais em função de outros parâmetros, como, por exemplo, se são floríferos ou não; no seu tipo de habitat etc.

Talvez, as primeiras classificações botânicas surgidas tenham sido feitas com base na utilidade dos vegetais; se estes eram venenosos ou não; o seu uso, no caso de serem úteis, ou seja, a sua aplicação direta ou não.

Com relação às plantas de ação terapêutica, é sabido que estas já eram utilizadas, provavelmente, pelo homem de Neanderthal, em virtude de descobertas realizadas no sítio arqueológico de Shamidar, no Iraque, pelo arqueólogo Ralph Soleki.

É sugestivo imaginar a quantidade de plantas que o homem primitivo levou à boca por pura curiosidade ou motivado por situações de imediatismo desesperado.

Ainda hoje, temos um grande arsenal de plantas com múltiplas ações fisiológicas, que, sem quaisquer estudos químicos realizadas, estão sendo utilizadas popularmente.

Outro dado interessante é que muitas plantas, de ação terapêutica já comprovada pelos escalões da ciência da Fitoterapia, ainda se encontram somente no estágio de plantas selvagens, pois não alcançaram nem o primeiro nível do estágio de domesticação. Tais plantas são, por isso, regularmente coletadas na natureza, sem que se tenham dados de sua biologia. Tal processo de coleta geralmente é feito de maneira rudimentar e sem nenhum método, tornando nossa flora nativa cada vez mais pobre em biodiversidade. A flora brasileira possui um potencial químico (portanto, terapêutico) fantástico que, infelizmente, na sua maioria, permanece desconhecido.

O primeiro estágio de domesticação de um vegetal é aquele em que o mesmo começa a ser mantido sob condições artificiais, ou seja, sob cultivo. A partir deste primeiro estágio – estágio de cultivo – o vegetal poderá comportar-se de maneira satisfatória, desenvolvendo-se vegetativamente e chegando até a florescer (no caso das Fanerógamas) ou emitir outras estruturas de reprodução sexuada. Se for bem-sucedida no processo de reprodução sexuada, ou seja, no caso de uma Fanerógama atingir o estágio de planta

adulta (florindo) e formar sementes em seus frutos, podemos afirmar que tal planta atingiu o seu segundo estágio de domesticação. O terceiro estágio é atingido quando as plântulas produzidas pela matriz ou matrizes, além de se desenvolverem vegetativamente com êxito, também começam a apresentar palpáveis variações morfológicas, em sua coloração, estatura ou precocidade na floração, entre outros fatores. O quarto e talvez último estágio da domesticação, é dado pela possibilidade de sucesso no cultivo no qual a seleção de tais características puderam efetivamente ser perpetuadas, através das gerações subseqüentes.

O sucesso no cultivo de plantas terapêuticas depende de vários fatores. Dentre os principais, podemos enumerar alguns, tais como o clima, o solo, disponibilidade hídrica etc.

As condições climáticas do vegetal, colocado sob cultivo, devem ser iguais às condições em que o mesmo estava submetido, em sua origem, ou, não sendo isto possível, que sejam as mais próximas possíveis.

É um dado relevante, em relação ao clima, a duração do dia no ambiente de cultivo (existem dias longos e curtos, dependendo da proximidade ou distância com a linha do Equador). Há, portanto, plantas de dias curtos, plantas indiferentes à duração do dia, e plantas de dias longos. Estas últimas só florescem em dias que possuam entre 12 a 14 horas de luz diária. A maior parte das plantas de clima subtropical são de dias longos, sendo as plantas de dias curtos as que estão mais próximas do Equador, isto é, as de clima tropical. Fatores climáticos como temperatura do ar, temperatura do solo, altitude, ventos, evapotranspiração, entre outros, são também relevantes. Ressalte-se que as plantas subtropicais e de clima temperado, encontradas em baixas altitudes em seus locais de origem, têm mais chance de vingar sob condições tropicais do que aquelas oriundas de altitudes maiores. Cada espécie vegetal possui uma temperatura considerada ideal para o seu desenvolvimento pleno. Para a maioria das espécies de clima tropical a temperatura considerada ótima gira ao redor dos 25°C. Algumas espécies também necessitam de uma diferença considerável entre as temperaturas diurna e noturna. São fatores compensadores, de uma temperatura diurna elevada, a altitude (de 150 a 200 metros de altitude acima do nível do mar, a temperatura cai em média um grau centígrado), o sombreamento parcial (inclusive com a alternância de linhas de plantas com porte diferente), a orientação

dos sulcos de cultivo, uma irrigação por aspersão nas horas mais quentes do dia (entre as 12 horas até as 14 horas).

Vale salientar que uma temperatura ótima favorece uma fotossíntese mais intensa e, portanto, uma formação maior de compostos secundários de ação terapêutica.

Para combater temperaturas elevadas no solo, podemos indicar o assentamento de material com baixa condutividade térmica, tais como palha, casca de arroz ou serragem, espalhado homogeneamente, sobre a superfície do solo. A mesma recomendação vale para evitar temperaturas muito baixas na superfície do solo. Temperaturas inadequadas sobre essa superfície cultivada comprometem uma boa germinação das sementes e também um enraizamento vigoroso de mudas ou estacas. Solos e subsolos compactos são aquecidos mais rapidamente do que solos leves e porosos, bem arejados e secos. Solos escuros absorvem até 80% da radiação solar, enquanto solos claros podem absorver menos de 30% desta radiação. (HERTWIG, 1986)

Cada espécie botânica tem suas preferências edáficas (físicas e químicas). Portanto, é importante que se consultem as preferências de cada uma delas neste sentido, a fim de se evitar decepções.

Os métodos de cultivo mais utilizados para plantas de ação terapêutica são por mudas (a partir de sementes), por plantio direto no local definitivo (semeadura direta) e por propagação vegetativa. No caso de propagação por sementes, deve-se considerar a quantidade de sementes necessárias por área de cultivo. Uma margem de segurança na quantidade de sementes a serem adquiridas (em torno de 3 vezes a quantidade mínima necessária) é recomendável, em virtude de algumas sementes não viáveis, seleção das melhores mudas na sementeira (no caso de plantio indireto) etc.

As sementeiras são canteiros destinados, exclusivamente, à germinação das sementes das espécies escolhidas. No caso de plantios diretos devem-se testar diversos espaçamentos e densidades, para que se escolha o melhor para cada espécie.

Em plantios indiretos (com o uso inicial da sementeira e posterior transferência das mudas) decorrerão entre 30 a um pouco mais de 60 dias, para que as mudas possam ser transplantadas para o local definitivo de cultivo.

A composição do substrato da sementeira deve ser tal, que permita

uma suficiente fertilidade e permeabilidade, esta última capaz de reter umidade por um determinado período. Tal composição deve ser concebida de maneira que, ao apertarmos na mão uma certa quantidade deste substrato umedecido, este forme um bolinho consistente, que se esfarelará ao ser esfregado entre os dedos. O ideal é serem empregados vários tipos de composição e testá-los como foi indicado anteriormente. Entre os ingredientes utilizáveis, podemos citar solo areno-argiloso ou arenoso, terra vegetal bem decomposta, esterco bovino bem curtido e peneirado e areia de construção (quando o solo usado for mais argiloso). Um terço de cada um dos 3 primeiros ingredientes citados pode ser acrescido, ou não, do quarto ingrediente, que funcionaria como um corretivo de consistência, o que parece ser o procedimento mais apropriado.

Tal sementeira deve ser localizada o mais próximo possível da futura área do cultivo definitivo e de uma fonte de água; deve, também, estar afastada de áreas sombreadas, de locais muito baixos e excessivamente ventilados. Um leito excessivamente argiloso ou arenoso, na sementeira, não é recomendável, já que em ambos os casos apresentam-se inconvenientes na retenção de água.

Deve-se eliminar plantas daninhas e realizar um posterior desbaste entre as mudinhas que irão surgir, conservando-se sempre as mais robustas.

O transplante definitivo deve realizar-se quando tais mudas apresentarem entre quatro a seis folhas. Existe uma clara vantagem ao se transplantar a mudinha “com sede” (isto é, com o torrão levemente seco ao redor da muda), e não se esquecendo de regá-la bem quando a mesma for colocada em seu local definitivo.

É aconselhável também que a muda extraída da sementeira deva ser retirada com o auxílio de uma lâmina de madeira que serve de alavanca ao ser colocada por baixo das raízes, puxando-se tal muda pelas folhas e não pelo caule, com os dedos polegar e o indicador.

Uma sementeira com excesso de adubo nitrogenado é indesejável, pois a muda cresce demasiadamente, tornando-se muito tenra e frágil.

É recomendável que o próprio agricultor produza suas sementes, pois isso leva o cultivo, com o tempo, a um padrão de inigualável qualidade por seleção das plantas, em função de sua adaptação local, na realidade uma forma de seleção natural.

Algumas espécies não toleram ser inicialmente germinadas em sementeiras com a posterior repicagem para o local definitivo. Tais espécies deverão ser semeadas diretamente no local de cultivo definitivo (semeadura direta). Estas plantas, geralmente, são menos “exigentes” no início de sua germinação, e mais tolerantes quanto a variações ambientais. Existem casos de plantas que são propagadas vegetativamente, isto é, através de bulbos, estolões, rebentos, e até mesmo de folhas. Tais propagações consistem, basicamente, em destacar-se uma parte ou órgão da “planta-mãe” e colocá-lo no solo, para que o mesmo enraíze e cresça.

Ressaltamos que as mudas, sementes etc., produzidas na mesma região onde serão cultivadas, provavelmente, já estarão mais adaptadas às condições locais, e, por este motivo, oferecem um rendimento bem superior ao similar importado, ou proveniente de uma região com características diferenciadas.

Cultivando-se espécies que são muito visadas por pragas e doenças comuns na região, entre uma ou mais culturas diferentes, consegue-se diminuir o problema ou até eliminá-lo. À medida que afastamos as plantas de uma mesma espécie, diminuimos os riscos de aparecimento de pragas e doenças.

Uma poda bem orientada em plantas perenes pode ajudar no controle de algumas pragas e doenças.

Uma simples aspersão reduz a população de pulgões, trips etc. O impacto da água sobre as folhas provocará a queda dos pulgões no solo, onde morrerão pela incapacidade de retorno às plantas.

SECAGEM

Ainda a considerar é a realização da secagem das plantas terapêuticas que foram colhidas e, posteriormente, armazenadas.

A secagem tem duplo objetivo: o de retirar uma porcentagem elevada da água contida nas células e tecidos, e o de proporcionar uma conservação das referidas plantas por longos períodos de tempo. A evaporação da água contida no vegetal minimiza a perda da maioria dos princípios ativos, especialmente em decorrência da atividade enzimática. A secagem do material botânico coletado impede a sua deterioração e, com isto, tal material possuirá maior tempo de conservação do seu potencial químico e terapêutico.

Poucos minutos após o corte das plantas, enzimas catalisam reações químicas que destroem muitos princípios ativos nas plantas medicinais. Enquanto existir umidade nos tecidos vegetais, tais enzimas reagem e convertem uma grande quantidade de princípios ativos.

A secagem, portanto, como já dissemos, diminui o efeito de tais reações enzimáticas, sendo a mesma imprescindível à manutenção dos princípios ativos na droga coletada. Procura-se reduzir o teor de umidade das plantas medicinais para cerca de 5%, apesar de, em algumas espécies, tal teor continuar sendo maior, mesmo após a secagem. A ação destrutiva catalisada pelas enzimas inclui reações de oxidações, reduções, rearranjos moleculares, hidrólises, remoção ou adição de radicais etc.

Existem vários tipos de secadores destinados à dessecação ou secagem das plantas cultivadas.

A secagem deve ser iniciada imediatamente após a colheita das plantas e no mesmo dia. A cada minuto que passa, tal planta está perdendo qualidade, pois as enzimas estarão modificando muitas moléculas dos princípios ativos, transformando esses princípios ativos em outras substâncias, sem qualquer valor para o usuário.

Tal secagem não deve ser nem muito rápida nem muito lenta. Numa secagem muito rápida, é provocado um ressecamento da camada superficial das células do órgão vegetal, impossibilitando a evaporação da água contida no seu interior. Tal água, assim retida, permite atividades enzimáticas. Em outros casos, podem formar-se bolores, de dentro para fora, no órgão vegetal. Quando a secagem for lenta, permitirá alterações enzimáticas prejudiciais no interior do órgão antes que o processo se conclua. O aparecimento de fungos, em tais casos, também é comum.

Uma boa secagem permite, além da preservação dos princípios ativos, a conservação de um bom aspecto e coloração da droga dessecada.

Isto se obtém quando a secagem é realizada em locais sombreados e com boa circulação de ar no material a ser dessecado. Tal ar circulante contém algum calor que favorece a extração da umidade.

A planta dessecada deve apresentar-se rígida, sem estar quebradiça.

A duração da secagem pode ser de 3 a 10 dias. Algumas raízes inteiras e grossas podem ultrapassar 15 dias de secagem. O ideal é que, de posse de uma amostra de material botânico bem desse-

cado, possa-se chegar, na secagem, a um resultado idêntico. De maneira generalizada, há uma relação no peso de 7:2 entre uma planta antes e depois de dessecada.

IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA

No caso de plantas coletadas na natureza, um fator primordial é a certeza da identidade da espécie no material coletado.

Numa excursão botânica, realizada com fins científicos, o material coletado, ou parte dele, será geralmente herborizado (os exemplares coletados serão montados numa prensa de madeira, secados numa estufa, o que impedirá o enrugamento de tais materiais), posteriormente numerado e identificados dados relevantes, tais como o local de coleta, em que tipo de ambiente foi encontrado, a data da coleta, o nome do coletor, cor, cheiro ou qualquer outro fator que possa ser alterado com o processo de dessecação, suas relações interespecíficas, suas preferências em termos de luz, umidade, tipo de solo etc., sua utilização popular, no caso de uma planta medicinal, comestível ou quaisquer outros usos locais são também importantes.

Na instituição botânica a planta terá a sua espécie devidamente identificada e, se possível, incluída num herbário (coleção de plantas desidratadas).

Tal identificação botânica é feita de maneira seqüencial, primeiramente em nível de família, utilizando-se uma chave ou chaves para a identificação das famílias botânicas (existem vários tipos de chaves). Chegando-se ao reconhecimento da família, identifica-se o gênero, utilizando-se a mesma metodologia, neste caso, uma chave de identificação para gêneros de uma determinada família. Eventualmente poderão existir chaves de identificação para as espécies de tal gênero. No caso de não haver chaves para identificação das espécies, o material botânico poderá ser comparado com material existente no herbário da instituição.

Poderá ocorrer o bloqueamento do processo de identificação, em alguns destes materiais, por impossibilidades técnicas, problemas de infra-estrutura na instituição etc. Para tais materiais botânicos, nesse caso, recomenda o bom senso que sejam enviados a um especialista do grupo taxinômico em questão. Tal especialista poderá pertencer à instituição onde surgiu o problema taxinômico

ou, então, pertencer a outra instituição botânica (no Brasil ou no exterior). Não é raro o próprio especialista, no grupo taxinômico envolvido, sentir também dificuldades de determinar o material botânico enviado ou parte dele.

Pode, inclusive, tratar-se de alguma espécie nova para a ciência. Geralmente, tal especialista nomeará a espécie, acrescentando a sua diagnose (descrição botânica), em latim (língua oficial da Botânica). Tal descrição original deverá ser publicada numa revista (geralmente a da instituição de origem do botânico sistemata envolvido) conhecida internacionalmente. O material botânico coletado e enviado para o especialista do grupo taxinômico em questão, e que serviu de base para a descrição botânica original, será chamado de “tipo” (Typus) e será considerado como o modelo de referência taxinômica para as prováveis futuras coletas desta espécie, servindo de base para futuras determinações.

As determinações de plantas coletadas na natureza devem ser muito conscienciosas e feitas por botânicos gabaritados (se possível com a confirmação da espécie por mais de um botânico). A garantia de uma boa determinação do material botânico coletado é a base segura para uma futura pesquisa com a espécie envolvida. Determinações erradas tornam todas as fases da pesquisa subsequente sem valor científico.

Plantas terapêuticas, já consagradas pela medicina popular ou até mesmo pela ciência, e que não apresentam uma garantia na determinação botânica feita por profissionais da área, não devem ser utilizadas em nenhuma instância. Corre-se, inclusive, o risco de se estar trabalhando, ou até mesmo de se estar utilizando uma espécie venenosa!

Muitos medicamentos fitoterápicos tornam-se desacreditados, nos casos de determinações botânicas malfeitas, por não apresentarem os resultados curativos esperados.

Vale salientar que o material botânico coletado destinado à identificação deve ser o mais completo possível, ou seja, um ou mais ramos com folhas em diversos estágios de desenvolvimento, com flores (no caso de Fanerógamas) ou soros (no caso de Pteridófitas). Com relação às Fanerógamas, a presença de frutos, além das flores, ajuda bastante na determinação botânica. Caso seja possível, tal material deve ser apresentado em estado de maior frescor possível (como se a planta tivesse acabado de ser coletada). Tal frescor

pode ser mantido por vários dias, se a planta coletada for guardada dentro de um saco plástico fechado (com um pouco de umidade), conservado dentro de uma geladeira. É importante anotar a altura da planta, onde foi coletada e em que tipo de ambiente etc., para que não surjam muitas dúvidas na hora da determinação.

BIODIVERSIDADE

Certamente nenhum botânico pode oferecer um cálculo sequer aproximado das dimensões do reino vegetal. As estimativas atuais variam entre 250.000 a 500.000 espécies. Seja qual for o número aceito, representa uma expressiva biodiversidade. Cada organismo é distinto do outro e compreende uma específica “fábrica química”. Conseqüentemente, cada um aciona um potencial de interesse do ponto de vista de sua utilização.

Atualmente, acredita-se que haja umas 1.500 espécies de bactérias, de 30.000 a 100.000 espécies de fungos (um micólogo americano que trabalha com fungos tropicais acredita que, talvez, 200.000 espécies seja um número mais próximo da realidade), entre 19.000 a 32.500 espécies de algas, 16.000 a 20.000 espécies de líquenes, 25.000 espécies de Briófitas (musgos e hepáticas), em torno de 10.000 espécies de Pteridófitas, 700 Pimnospermas e pelo menos 250.000 espécies de Angiospermas em 10.500 gêneros dentro de, aproximadamente, 300 famílias. 75% das espécies das Angiospermas são Dicotiledôneas (classe Magnoliatae, segundo A.Cronquist 1968), e 25% deste volume seriam Monotiledôneas (classe Liliatae).

PLANTAS MEDICINAIS

As Angiospermas são, indubitavelmente, a maior fonte de plantas medicinais para o homem.

O valor medicinal de uma planta deve-se à presença no seu tecido de uma substância química – o princípio ativo – que produz um efeito fisiológico. Muitos destes princípios são complexos e, eventualmente, ainda se desconhece sua natureza química. Alguns têm sido isolados, purificados e, inclusive, sintetizados ou imitados. Geralmente, pertencem a uma destas seis categorias químicas:

alcalóides, glicosídeos, óleos essenciais (essências), gomas e resinas, óleos graxos e substâncias antibióticas.

Isolaram-se mais de 12.000 princípios secundários orgânicos e muitos têm-se mostrado úteis na medicina. Os princípios mais importantes, sob o ponto de vista médico, são os alcalóides e os glicosídeos. Mais de 90% dos alcalóides conhecidos (5.500, aproximadamente) encontram-se em Angiospermas. As famílias mais ricas em alcalóides são: Solanaceae, Leguminosae, Rubiaceae, Liliaceae, Apiaceae e, sobretudo, Apocynaceae, que engloba 18% de todos os alcalóides conhecidos.

Para qualquer um que trabalhe com a Etnofarmacologia e a Fitotóxica, torna-se evidente que nossas descobertas das drogas estão apenas começando!

EXPEDIÇÕES, JARDINS BOTÂNICOS E PLANTAS MEDICINAIS

Com relação a expedições botânicas famosas, os 150 anos posteriores a Linneu e todo o século XIX foram um período de exploração intensa, em muitos territórios virgens. Ainda hoje, muitos botânicos exploram regiões desconhecidas, especialmente nos trópicos e, a cada ano, descrevem mais de 5.000 espécies novas para a ciência. Depois do período de Linneu, estabeleceram-se grandes jardins botânicos e herbários, com funções e propósitos diferentes das instituições similares do passado.

Geralmente, os jardins botânicos não são reconhecidos como estruturas vitais para o estudo das plantas medicinais, mas sim como elementos de função paisagística e conservacionista (funcionando como bancos de germoplasma para espécies raras ou em extinção). Atualmente existem mais de 400 jardins botânicos em todo o mundo, em muitos dos quais se realizam investigações sobre aspectos concretos das plantas medicinais. Um destes jardins – o “Chelsea Physic Garden” – ainda está em funcionamento em Londres.

A importância vital dos jardins botânicos para o estudo das plantas medicinais e daquelas com interesse econômico fica bem ilustrada, se recordarmos alguns vários exemplos. O cafeeiro, originário da Abissínia, foi introduzido pela primeira vez no Brasil, no século XVIII, vindo do Jardin des Plantes, de Paris. Jardins botânicos ingleses e holandeses tiveram grande importância na introdução

de quineiras na Ásia, com material coletado nos Andes sul-americanos. Sem uma cadeia de eficientes jardins botânicos, tais como os de Kew em Londres e o do Sri Lanka (antigo Ceilão), a introdução da seringueira amazônica no Velho Mundo jamais poderia ter êxito.

Apesar de Linneu ter sido o grande “espírito congregador” das tendências da ciência botânica de sua época, não foi o primeiro a criar herbário, mas apenas os utilizou para descrever e nomear espécies. Seu livro *Species Plantarum*, publicado em 1753, é universalmente aceito como ponto de partida da moderna nomenclatura botânica. Ainda hoje, botânicos, quando estão classificando e nomeando espécies novas para a ciência, respeitam os parâmetros estabelecidos por Linneu.

Um herbário não somente representa a base de investigação para a botânica sistemática, como também representa uma fonte quase inesgotável de notas de coletores ou herborizadores sobre os usos das plantas nas sociedades primitivas. Estas informações não somente são de “primeira mão”, como também indicam dados sobre sua localização etc. Várias pesquisas nos herbários sobre usos medicinais populares de tais plantas têm sido levadas a contento, recentemente, com resultados promissores. As referências dos maiores herbários ilustram o vasto potencial das descobertas etnofarmacológicas feitas por coletores.

Entre os maiores herbários estão o de Paris com 7.200.000 exemplares; Leningrado e Genebra (cada um com 5.000.000 de exemplares); o Royal Botanic Gardens, em Kew, com 4 a 5 milhões e o da Universidade de Harvard, com quase 4 milhões.

PLANTAS ANTIDIABÉTICAS

A respeito da listagem (na página 275 deste livro) das plantas anti-diabéticas que já foram estudadas no mundo, podemos afirmar que:

- 1º parece não existir nenhuma ligação entre o efeito hipoglicemiante e um grupo taxinômico que seja relevante com essa ação;
- 2º muitas das plantas citadas são cultivadas e há muito tempo conhecidas pelo homem;
- 3º também é grande o número de espécies citadas como hipoglicemiantes que apresentam outras características terapêuticas

(talvez a maioria);

- 4º é provável que a família Myrtaceae seja a que mais contribua com espécies hipoglicemiantes, em virtude de alguns de seus gêneros, como *Myrcia*, apresentarem espécies com esta atividade fisiológica;
- 5º faz-se notar que certas espécies listadas como hipoglicemiantes sejam também plantas de grande toxicidade;
- 6º a família Fabaceae parece também possuir um bom potencial para plantas antidiabéticas; e
- 7º alguns gêneros são portadores de um elevado número de espécies, o que nos leva a crer que o número de representantes com ação antidiabética possa ser bem maior (determinados gêneros possuem mais de uma espécie de ação hipoglicemiante).

*“Para cada doença existe
uma planta.”*

(Provérbio russo)

4 DIABETES MELLITUS: DIAGNÓSTICO E RECURSOS TERAPÊUTICOS

Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança
e Marília Martins Guimarães

A IMPORTÂNCIA DO DIABETES MELLITUS

Há pelo menos trinta milhões de pessoas no mundo sofrendo de diabetes mellitus (DM). Mesmo em países desenvolvidos como os Estados Unidos da América, onde os progressos de tratamento tendem a alcançar um número maior da população, mais mortes são atribuídas ao diabetes do que ao câncer de pulmão, de mama ou por acidentes de automóveis (MARLES, 1994). Nas Américas, o DM é uma das dez causas mais importante de doença.

Em países do primeiro mundo, a esperança de tempo vida das pessoas com diabetes mellitus insulino dependente (DMID) é de aproximadamente 75% daquela dos não diabéticos. Nos países em desenvolvimento, porém, a taxa está em torno de 50%. Em relação ao DM não-insulino dependente (DMNID), os pacientes têm a esperança de vida muitos anos mais curta nos países em desenvolvimento (LLANOS, 1995). Estes dados estatísticos apontam para a necessidade de maior atenção aos pacientes diabéticos em nosso meio.

Comparando-se com os indivíduos sem a enfermidade, os pacientes diabéticos têm um risco de 2 a 4 vezes maior de doença coronariana (angina e infarto), 2 a 6 vezes maior de acidente vascular cerebral (derrame) e 4 vezes de transtornos arteriais periféricos entre eles a gangrena (MARLES, 1994). Cerca de um quarto dos pacientes admitidos anualmente para transplante renal ou programas de diálise crônica têm insuficiência renal causada por nefropatia diabética (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993). Já a retinopatia diabética “é, ou será dentro em breve, a mais importante causa de cegueira no mundo industrializado” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

DEFINIÇÃO, TIPOS E ETIOPATOGENIA

O diabetes mellitus (DM) é uma doença que reúne uma série de desordens, clinicamente heterogêneas, com um perfil comum de sinais e sintomas: polidipsia, poliúria e polifagia (respectivamente sede, micção e fome excessivas), emagrecimento, fraqueza muscular e hiperglicemia (aumento dos níveis plasmáticos de glicose).

Estes sintomas foram descritos pelos antigos egípcios no Papiro de Ebers, há cerca de 3.500 anos, e pelos médicos gregos Arateus e Cappadocian (30-90 a.C.) e Galeno (130-200 a.C.).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (Série de Informes Técnicos 727 de 1985), a doença pode ser apresentada em três tipos principais: diabetes mellitus insulino dependente (DMID), não insulino dependente (DMID) e o que está associado com a desnutrição.

Os pacientes com DMID, também referido como tipo I, necessitam de injeções diárias de insulina para prevenir uma cascata de eventos metabólicos que resultariam na cetoacidose diabética, coma e morte. Este tipo da doença é caracterizado pela ausência de células β (beta) das ilhotas de Langerhans do pâncreas e ausência de secreção de insulina. A lesão da célula β pode ser causada por agentes químicos do ambiente ou ingeridos através da alimentação, infecção viral ou por uma desordem autoimune, em indivíduos com predisposição genética.

O diabetes mellitus não insulino dependente, DMNID ou DM do tipo II, reúne uma variedade de estados diabéticos onde as células β estão em número reduzido comparado à da célula α (que secreta o hormônio glucagon - hiperglicemiante) e a secreção de insulina é capaz de fazer frente às ações cetogênicas (produção de corpos cetônicos) do glucagon, mas insuficiente para evitar a hiperglicemia. O tipo II frequentemente está associado à obesidade e ao comprometimento das ações da insulina nos tecidos (resistência periférica).

Na verdade, a etiologia do DMNID ainda não foi completamente elucidada, sendo sugeridos defeitos a nível da célula β pancreática, do músculo e do fígado. A hiperglicemia do DMNID pode resultar de um defeito na secreção da insulina, produção hepática de glicose elevada, resistência periférica à insulina ou diminuição do clearance (eliminação) de glicose. Tem sido descrito que o de-

feito primário em diabéticos não obesos é o prejuízo da secreção pancreática de insulina, enquanto que, nos diabéticos obesos, o defeito primário é o prejuízo da sensibilidade do músculo esquelético e do fígado à insulina. Os pacientes com DMNID podem exibir hiperinsulinemia de jejum, decorrente da hiperglicemia que persiste ao longo do dia, mas este excesso de insulina é insuficiente para normalizar os níveis sanguíneos de glicose. Ocorre, assim, uma deficiência relativa e não absoluta de insulina.

DIAGNÓSTICO E EPIDEMIOLOGIA

A Associação Latino-Americana de Diabetes – ALAD (1995) recomenda os seguintes critérios diagnósticos para o DM:

1. Pacientes com sintomas claros de DM e valores de glicemia de jejum iguais ou maiores que 140mg/dl ou em determinações realizadas em qualquer momento do dia iguais ou maiores que 200mg/dl;
2. Pacientes sem sintomas clínicos de DM, mas com níveis de glicemia em jejum iguais ou superiores a 140mg/dl, confirmados em duas ou mais ocasiões;
3. Pacientes com valores de glicemia em jejum menores que 140mg/dl, mas com fatores de risco de DM e que também apresentam valores de glicemia iguais ou superiores a 200mg/dl duas horas depois de uma ingestão de 75g de glicose.
4. O diagnóstico de intolerância à glicose aplica-se em pessoas com valores compreendidos entre 140 e 199mg/dl, duas horas depois de uma ingestão de 75g de glicose. Nos casos em que os resultados oferecerem interpretação duvidosa, deverá ser feita uma nova prova de tolerância à glicose, com glicemia basal, 60 e 120 minutos. A presença de dois valores acima de 200mg/dl confirmam diabetes.

Apesar dos progressos da Medicina, o diabetes mellitus é uma enfermidade cuja prevalência (número de casos existentes em um dado momento, numa população estudada), no Brasil e no mundo, aumenta a cada ano por uma série de motivos. Dentre eles, o estilo de vida urbana, com seus erros alimentares e sedentarismo, assim como o aumento da expectativa de vida da população e da sobrevida pelos diabéticos.

O Censo Nacional de Diabetes, realizado na população urbana, de 30 a 69 anos, em nove capitais brasileiras mostram uma prevalência de 7,6%. As taxas oscilam de 5,2%, em Brasília, a 9,7% em São Paulo, tendo sido ainda estudadas: Belém, Fortaleza, João Pessoa, Porto Alegre, Recife, Rio de Janeiro e Salvador (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

Segundo a Organização Panamericana de Saúde, a prevalência do diabetes não insulínico nas Américas varia de 5% no Canadá, 14, 1% no México, passando por 5,0-5,3%, em Santiago (Chile), 8% na Colômbia, 5-8, 1% na Argentina, 14% na Jamaica, embora com metodologias de estudo distintas (LLANOS, 1995).

Quanto à incidência (número de casos novos em um dado momento, em geral um ano), o DMNID é de mais difícil determinação. Ainda em estudo, a incidência do DMID no Brasil está estimada em cerca de 7,8 por 100.000 indivíduos com menos de 20 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

QUADRO CLÍNICO E FISIOPATOLOGIA

O quadro clínico do diabetes apresenta uma série de sinais e sintomas, já citados anteriormente, ocorrendo diferenças conforme a sua apresentação DMID ou DMNID.

Os sintomas clássicos mais comuns a todas as formas da doença são a polifagia, polidipsia e poliúria. Como consequência destes sintomas e sinais, ainda observamos nictúria (urinar durante a noite), boca seca, cansaço, prurido genital (coceira nas partes íntimas), fraqueza, infecções frequentes na pele, dificuldade de cicatrização, perda de peso etc.

Ambos os tipos referem emagrecimento mas, comumente, o DMNID apresenta-se com peso acima do normal, enquanto o DMID evidencia um quadro de magreza.

Estes sintomas e sinais decorrem da ausência, deficiência ou mau aproveitamento da insulina, levando à hiperglicemia, pela não entrada da glicose para dentro das células. A hiperglicemia fará com que o rim – que normalmente reabsorve a glicose – perca a sua capacidade de reabsorver quantidades tão elevadas. O indivíduo começa a eliminar glicose que por sua vez leva água junto (diurese osmótica). A perda hídrica provoca sede para repor a

quantidade de líquido perdida, daí a polidipsia. Finalizando, a não entrada de glicose na célula somada à perda pelo rim, faz com que o indivíduo sinta fome (polifagia).

O paciente deve ser tratado tão logo é feito o seu diagnóstico, não só para o alívio de sua sintomatologia, mas também para a prevenção das complicações do diabetes mellitus.

CLASSIFICAÇÃO DO *DIABETES* E OUTRAS CATEGORIAS AFINS DE INTOLERÂNCIA À GLICOSE SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

CLASSES CLÍNICAS

DIABETES MELLITUS:

Diabetes mellitus insulino dependente

Diabetes mellitus não-insulino dependente
sem obesidade
com obesidade

Diabetes mellitus associado com a desnutrição

Outros tipos de diabetes mellitus relacionados com outros estados e síndromes

- 1) enfermidade do pâncreas;
- 2) enfermidade de origem hormonal;
- 3) transtornos provocados por fármacos ou substâncias químicas;
- 4) anormalidade da insulina ou seu receptor;
- 5) certas síndromes genéticas;
- 6) transtornos miscelâneos.

DIMINUIÇÃO DA TOLERÂNCIA À GLICOSE:

- a) sem obesidade
- b) com obesidade
- c) associada com certos estados e síndromes

DIABETES MELLITUS DA GRAVIDEZ

CLASSES DE RISCO ESTATÍSTICO

(indivíduos com tolerância normal à glicose mas com bastante propensão ao diabetes)

ANORMALIDADE PRÉVIA DA TOLERÂNCIA À GLICOSE

ANORMALIDADE POTENCIAL DA TOLERÂNCIA À GLICOSE

OMS, Informe Técnico n. 727

O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS

O tratamento do diabético visa não só o controle metabólico imediato (níveis de glicose normal), mas também a prevenção das complicações da doença (chamadas complicações degenerativas), que ocorrem após vários anos de doença.

Assim, para todas as formas de apresentação do diabetes, a dietoterapia, os programas apropriados e individualizados de atividade física e a educação continuada devem formar a base do tratamento.

É comum assistirmos alguns pacientes que, ao alcançarem glicemias de jejum próximas de 100mg/dl, argumentam pela retirada da medicação. Os resultados de exames laboratoriais devem ser revistos a cada consulta médica, considerando-se individualmente cada paciente. Os valores para a glicemia em jejum devem ser mais flexíveis para os idosos e os pacientes com enfermidades crônicas que representem risco de hipoglicemia. Na verdade, são os seguintes os parâmetros e critérios de controle metabólico, segundo a ALAD (1995):

**QUADRO 1 – ALGUNS DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS
E CRITÉRIOS DE CONTROLE METABÓLICO SEGUNDO A
ASSOCIAÇÃO LATINO-AMERICANA DE DIABETES**

	BOB	ACEITAVEL	MAU
glicemia em jejum	80-115	116-140	>140
glicemia pós-prandial	80-140	141-180	>180
hemoglobina glicosilada a1	<8	8,1-10	>10
hemoglobina glicosilada a1c	<6,5	6,6-7,5	>7,5
glicosúria	negativa	<5g/l	>5g/l
acetonúria	negativa	negativa	positiva
colesterol total	<200	200-239	>240
triglicerídios	<150	150-200	>200

1 DIETA

A dieta é etapa inicial e indispensável para qualquer tipo de diabetes ou intolerância à glicose. A Associação Americana de Diabetes faz, dentre outras, as seguintes recomendações gerais:

- 1) atingir e manter o peso ideal do paciente;
- 2) fornecer 55 a 60% das calorias gerais a partir de carboidratos;
- 3) limitar a ingestão excessiva de proteínas (ideal: 0,8g/kg de peso corporal);
- 4) restringir a ingestão de gorduras para 30% ou menos das calorias totais;
- 5) diminuir a ingestão de colesterol para menos de 300mg/d;
- 6) reduzir a ingestão de sódio a 1g por 1000 calorias e ao limite máximo de 3g/dia.

A maioria dos pacientes com DM deverá necessitar terapia adicional com um agente hipoglicemiante oral (HO) ou insulina para obter controle glicêmico satisfatório. (DUNN, PETERS, 1995)

Os DMNID, geralmente obesos, necessitam complementar a dieta com hipoglicemiantes orais. Nestes pacientes, o maior objetivo é alcançar e manter o peso ideal, uma vez que 80% destas pessoas têm excesso de peso.

Já no tratamento do DMID, onde os pacientes fazem uso de insulina, devem ser observados alguns objetivos básicos (NATHAN, 1988):

1. ausência de sintomas ligados à hiperglicemia;
2. um mínimo de episódios de hipoglicemia;
3. cetonúria mínima (eliminação renal de corpos cetônicos formados no fígado);
4. crescimento e desenvolvimento normais das crianças;
5. educação do paciente para permitir sua auto-assistência e para que seja capaz de prevenir uma descompensação metabólica.

Em relação à alimentação, a meta principal é obter uma ingestão uniforme de carboidratos e calorias, possibilitando o emprego adequado de insulina e o bom controle glicêmico (BANTLE, 1988).

Um dos enfoques atuais na orientação alimentar do paciente diabético tem sido em relação ao importante papel das fibras, que podem provocar uma redução da glicemia medida após as refeições (FILHA, et al., 1989 ; LEFÈBVRE, SCHEEN, 1992). A fibra dietética é definida como a porção dos alimentos de origem vegetal que não pode ser digerida ou absorvida pelo intestino do ser humano e, desta forma, não possuem valor calórico. São exemplos comuns de fibra dietética a celulose, a hemicelulose, gomas, pectina e lignina, sendo a maioria polissacarídeos não digeríveis de plantas, compostos de cadeia de glicose, xilose, manose, ácido galacturônico ou galactose. Os legumes são a fonte mais concentrada de fibras, também encontradas em frutas, verduras, grãos etc. Por outro lado, as dietas e os suplementos ricos em fibras podem ser responsáveis por sintomas como náuseas, distensão abdominal e flatulência (BANTLE, 1988).

Quanto à relevância de uma dieta balanceada e fornecimento adequado de nutrientes, recentes observações sugerem que a suplementação de magnésio pode contribuir para um aumento tanto da resposta da célula β quanto da atividade da insulina em

pacientes com DMNID (LEFÈBVRE, SCHEEN, 1992).

2 EXERCÍCIOS

Os exercícios físicos podem oferecer diversos benefícios para os diabéticos:

1. redução imediata da glicemia e possível melhora do seu controle a longo prazo;
2. aumento da sensibilidade à insulina, aumento do HDL colesterol (lipoproteína chamada de “colesterol bom” por contribuir para a remoção dos lipídeos das paredes das artérias) e possível redução do LDL (“colesterol mau”, por exercer papel antagônico ao HDL) e triglicerídeos;
3. melhora da hipertensão arterial leve a moderada;
4. aumento do consumo de calorias, auxiliando na perda de peso;
5. diminuição do número de batimentos cardíacos em repouso;
6. aumento da capacidade física de trabalho;
7. maior sensação de bem-estar e melhor qualidade de vida.

No entanto, os exercícios feitos em condições inadequadas ou mal conduzidos também podem representar riscos (HORSON, 1988):

1. hipoglicemia durante ou após exercícios moderados ou prolongados;
2. hiperglicemia durante e após exercícios intensos;
3. rápida elevação da glicose e corpos cetônicos no sangue em pacientes mal controlados;
4. aumento do risco de doenças cardiovasculares preexistentes;
5. doenças articulares degenerativas;
6. lesões de partes moles (tendões, músculos etc.); e
7. possível piora das complicações a longo prazo.

3 INSULINA

Os pacientes com DMID não conseguem produzir insulina e são dependentes da aplicação exógena de insulina, para permanecerem vivos.

A insulina é um hormônio proteico (isto é, uma proteína), constituída de duas cadeias de aminoácidos, A e B, ligadas entre si por pontes de enxofre. Sua produção ocorre nas células beta da ilhota de Langerhans, no pâncreas, onde fica armazenada em grânulos que migram em direção à membrana da célula e se rompem liberando-a para a circulação. Este processo envolve a participação de um sistema especializado de microtúbulos que se contraem possibilitando o deslocamento dos grânulos de insulina.

A secreção é estimulada principalmente por glicose, mas também é promovida por aminoácidos (AA), ácidos graxos, corpos cetônicos, gastrina, secretina, colecistoquinina, peptídeo intestinal vasoativo, enteroglucagon etc. Quando estimulada pela glicose, a secreção de insulina é bifásica: a primeira, de curta duração, atinge o máximo após 1 a 2 minutos; a segunda fase é mais prolongada e tem início tardio (KHAN, SCHECHTER, 1991).

3.1 Ações fisiológicas da insulina

As ações do hormônio insulina, que garantem as funções vitais no organismo, poderiam ser assim resumidas:

1. Aumenta a captação celular de pentoses e certas hexoses (açúcares) do sangue por ativação do sistema de transporte dentro da membrana plasmática. Certas células captam glicose independente da insulina, a exemplo das hemácias, leucócitos, medula renal, cérebro e células hepáticas;
2. Promove o transporte através da membrana de íons (como potássio e magnésio) e certos aminoácidos e ácidos graxos;
3. Estimula a glicogênese (o armazenamento de glicose na forma de glicogênio) nas células sensíveis como a fibra muscular, célula hepática etc. A glicogênese é obtida através da ativação das enzimas glicogênio-sintase e hexocinase (glicocinase) e inibição da fosforilase;
4. Inibe a glicogenólise (quebra do glicogênio);

5. Inibe a gliconeogênese (conversão de aminoácidos e ácidos graxos em glicose) hepática;
6. Estimula a lipogênese (síntese de triglicerídeos) a partir da captação de glicose, que dá origem ao glicerol-fosfato que é necessário para a esterificação dos ácidos graxos e formação dos triglicerídeos;
7. No tecido adiposo inibe a lipase intracelular e, consequentemente, a lipólise (quebra de gorduras);
8. Inibe a conversão de aminoácidos e ácidos graxos em corpos cetônicos no fígado;
9. Estimula a síntese de proteínas. Inibe a proteólise (destruição de proteínas que compõem os músculos etc.);
10. Estimula a síntese de ácidos graxos a partir de piruvato (ativa a piruvato desidrogenase);
11. Aumenta o ritmo de fosforilação da glicose através da ativação da glicoquinase hepática;
12. Ativa a enzima lipoproteína-lipase, que hidrolisa triglicerídeos a partir de lipoproteínas;

Em suma, a insulina possui ações ANABÓLICAS (estimulando síntese e armazenamento) e ANTICATABÓLICAS (inibindo degradação) sobre o metabolismo de açúcares, proteínas, e gorduras.

3.2 Mecanismo de ação da insulina

A insulina produz as suas ações através da interação com receptores específicos da membrana celular. Os receptores são encontrados em praticamente todas as células dos mamíferos e em abundância em tecidos especialmente importantes como o fígado, músculo e tecido adiposo. O número de receptores de insulina irá depender da célula sendo, por exemplo, cerca de 40 na hemácia e 300 mil nos hepatócitos e adipócitos. (RAMALHO, 1994)

O receptor é uma glicoproteína que atravessa a membrana celular e possui duas subunidades, uma extra-celular, chamada de alfa (α) e outra, beta (β), uma proteína (tirosina cinase) transmembrana.

Após a ligação da insulina no receptor e sua consequente ativação, a subunidade beta se comporta como um mediador intracelular

que transmite a mensagem que dá início a uma série de reações em cascata. São assim ativadas ou inativadas as enzimas como a piruvato desidrogenase, a lipoproteína lipase, glicogênio sintase etc. A ativação do sistema de transporte de glicose através da membrana é rápida e independe da síntese de proteínas. A insulina parece promover a movimentação de transportadores de glicose para perto da membrana e estimular a sua atividade (KHAN, SCHECHTER, 1991).

É importante destacar que os receptores podem ser regulados e influenciados por fatores diversos: dieta, atividade física, hormônios, agentes farmacológicos e a própria concentração circulante de insulina. É o que se chama de up/down regulation (regulação favorável ou desfavorável para a ação da insulina). Assim, os abusos da dieta e a vida sedentária prejudicam, enquanto que o equilíbrio alimentar e a atividade física regular contribuem para ação da insulina no receptor.

3.3 Tipos de insulina

A insulina foi isolada, em 1921, por Frederick Banting, professor de fisiologia da Universidade de Toronto e Charles Best, um aluno brilhante do 4o ano de medicina daquela universidade. Um ano mais tarde, utilizaram extratos de pâncreas em um jovem de 14 anos de idade com glicemia de 500 mg/dl, que vinha urinando de 3 a 5 litros por dia e evoluía rapidamente para a morte com o único tratamento disponível à época: uma dieta de 450 calorias (SKYLER, 1988 ; KHAN, SCHECHTER, 1991).

Com o sucesso daquele ensaio clínico, nos anos seguintes foram desenvolvidos processos para isolamento e produção em escala comercial de insulina obtida de boi e de porco. As primeiras insulinas, obtidas de extratos de pâncreas e cristalizadas com zinco duravam apenas algumas horas, necessitando várias injeções por dia, além de serem impuras. A seqüência de aminoácidos que formam a insulina só foi obtida por Sanger, em 1960, e três anos mais tarde obteve-se a síntese completa da proteína. Ao longo de décadas, foram feitas modificações no método de produção e obtidos preparados insulínicos com maior grau de pureza e diferentes tempos de ação.

Quanto à origem, as insulinas atuais podem ser bovina (com

três AA diferentes da humana), suína (um único AA diferente) e humana. As duas primeiras são obtidas daqueles animais, enquanto que a humana é obtida por meio de processos químicos de síntese ou por engenharia genética (síntese por cepas especiais de bactérias). A vantagem principal desta última está no fato de ser menos imunogênica (capacidade de induzir a formação de anticorpos antiinsulina).

As insulinas podem ser misturadas a substâncias que garantam a sua conservação ou mesmo que possibilitem modificar a duração dos efeitos. O quadro 2 apresenta os tempos de ação das insulinas por via subcutânea (SC), determinadas pelo uso de concentrações distintas de tampões (como: zinco, acetato, fosfato) ou de proteínas modificadoras, como a protamina (obtida do salmão). Daí o nome NPH, Neutral Protamina Hagedorn. As diferenças dos tempos descritos num mesmo indivíduo ou entre duas pessoas decorrem de fatores diversos, como o local de aplicação (a absorção é mais rápida na seguinte ordem decrescente: abdomen, braço, nádegas e coxa), atividade física etc.

QUADRO 2 - TIPOS, TEMPO DE AÇÃO DAS INSULINAS

Quanto ao tempo de ação	aspecto	Início da ação	pico da ação	duração do efeito	via de administração
Ação rápida REGULAR - R	límpida cristalina	30-60 minutos	2-4 h	4-8 h	SC, IM, EV
Ação intermediária NPH - N Lenta	turva, leitosa	1-3 h.	4-12 h	18-29h (24)	SC apenas
Ação prolongada Ultralenta	turva, leitosa	4-7 h.	14-24 h	24-36 h	SC apenas

3.4 Indicações para o uso das insulinas

Destacam-se, a seguir, algumas das indicações para o emprego da insulina no tratamento do DM:

1. pacientes diabéticos magros, com sinais evidentes de catabolismo (perda de massa muscular, etc.);
2. pacientes em que as medidas gerais do tratamento não farmacológico (dieta etc.), associadas com o emprego de agentes hipoglicemiantes orais (isolados ou em combinação), não obtém controle das glicemias;
3. pacientes do tipo II com alergia ou intolerância aos agentes HO;
4. pacientes do tipo II em situações de estresse: cirurgias, infarte, infecções graves etc.
5. diabetes gestacional ou pacientes diabéticas do tipo II durante a gestação.

3.5 Reações adversas com as insulinas

A hipoglicemia é a principal reação adversa ligada ao emprego da insulina, sendo mais frequente nos tratamentos intensivos. Dentre suas causas poderiam ser relacionadas (KHAN, SCHECHTER, 1991):

1. uso de doses inadequadamente elevadas;
2. falha no sincronismo entre o momento o pico máximo no sangue e a ingestão de alimentos;
3. omissão de refeição;
4. presença de condições que aumentam a sensibilidade às ações da insulina, como insuficiência supra-renal ou hipofisária, implicando em prejuízo na secreção de hormônios que elevam a glicemia como os glicocorticóides e o hormônio do crescimento;
5. participação de fatores que aumentam a captação de glicose independente de insulina, como os exercícios.

Uma história de cefaléias matinais, suores noturnos ou sintomas de hipotermia deve despertar para a possibilidade de hipoglicemia noturna em pacientes usando insulina. Esta condição pode ser difícil de detectar uma vez que é comumente seguida de hiperglicemia matinal de rebote, o chamado efeito Somogyi (KHAN, SCHECHTER, 1991).

Com a evolução da técnica de preparo e grau de pureza do hormônio, são atualmente raras outras reações como alergia, lipoatrofia, lipo-hipertrofia e edema. A alergia é comumente restrita ao local da aplicação, sendo mais comum com as insulinas bovina e suína do que com a humana. A atrofia da gordura do tecido subcutâneo no local de aplicação (lipoatrofia) parece ser uma variante da resposta imune à insulina, enquanto que o aumento do depósito de gordura subcutânea (lipo-hipertrofia) representa a ação lipogênica de altas concentrações locais de insulina. O edema ligado à insulina é atribuído à retenção de sódio ou ao aumento da permeabilidade capilar, notadamente em pacientes metabolicamente descompensados (KHAN, SCHECHTER, 1991).

4 DROGAS HIPOGLICEMIANTES ORAIS

Os pacientes portadores de DMNID produzem insulina, mas esta não consegue ser eficaz para manter o indivíduo com uma glicemia normal. Os hipoglicemiantes orais (HO) são drogas que aumentam a secreção da insulina, potencializam sua ação em nível de receptor periférico ou diminuem a absorção intestinal de glicose.

Atualmente, no Brasil, três grupos de agentes hipoglicemiantes orais são disponíveis para uso clínico: as sulfoniluréias, as biguanidas e os inibidores da alfa-glicosidase. É importante orientar o paciente para o fato de que elas não são a insulina, hormônio indispensável para o controle da glicemia, síntese de proteínas etc. Conforme veremos a seguir, estes fármacos são empregados com a finalidade de aumentar a síntese de insulina pelo organismo ou de contribuir para melhor efeito do hormônio.

4.1 Sulfoniluréias

As sulfoniluréias (SU) são drogas derivadas do ácido sulfônico, que estimulam a produção de insulina no pâncreas. No momento, no mercado brasileiro dispomos de alguns tipos, que variam em relação à potência e ao tempo de ação, como a clorpropamida, glibenclamida, glicazida e glipizida.

4.1.1 Características gerais das sulfoniluréias

As sulfoniluréias são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal. Por alcançarem concentrações plasmáticas ideais em pouco tempo, algumas podem obter melhor eficácia quando utilizadas cerca de 30 minutos antes da refeição. Entre 90 e 99% das SU encontram-se ligadas à proteínas plasmáticas de transporte, como a albumina e este fato pode ser relevante no caso do uso concomitante de outros fármacos que também se utilizam destas proteínas.

Este grupo de agentes HO sofre metabolismo hepático e eliminação renal dos seus metabólitos (KHAN, SCHECHTER, 1991). Em linhas gerais, os resultados terapêuticos e cuidados com o uso das SU, que diferem entre si quanto à potência, são semelhantes. A clorpropamida, que compõe a lista das SU de primeira geração, apresenta algumas características que devem ser observadas como:

1. meia-vida plasmática prolongada (24 a 48 horas), contrastando com as SU de segunda geração ilustradas acima de 1,5 a 5 horas;
2. metabolismo hepático incompleto, havendo necessidade de boa função renal para a eliminação de cerca de 20% da droga na forma inalterada;
3. maior incidência de reações adversas.

As SU podem interagir com outras drogas administradas simultaneamente. São exemplos clássicos:

- a) drogas que diminuem o seu metabolismo hepático: sulfisoxazol e dicumarol;
- b) drogas que diminuem a excreção renal: fenilbutazona e aspirina;
- c) drogas que possuem efeito hipoglicemiante adicional: aspirina;
- d) drogas que promovem deslocamento da ligação proteica: sulfonamida, dicumarol, clofibrato, fenilbutazona e salicilatos.

A interação entre a clorpropamida e agentes HO obtidos das plantas *Mormodica charantia* (melão-de-são-caetano) e *Allium sativum* (alho) foi descrita por Allam e Stockley (1979), que alertaram para a possibilidade de hipoglicemia.

Dos pacientes que inicialmente obtêm o controle adequado da glicemia com o uso de uma SU, cerca de 5 a 10% apresentam

insucesso com a evolução do tratamento (KHAN, SCHECHTER, 1991). Algumas causas podem ser apontadas:

1. modificação individual no metabolismo da substância;
2. progressão da insuficiência endócrina do pâncreas;
3. abandono do esquema inicial de dieta;
4. possível diabetes tipo I de início lento, inicialmente identificado com DMNID.

4.1.2 Mecanismo de ação das sulfoniluréias

As SU produzem essencialmente ações pancreáticas, estimulam a secreção de insulina e a degranulação das células β .

1. aumentam os níveis de AMPc (importante mensageiro intracelular), por estímulo das enzimas adenilciclase e inibição da fosfodiesterase. Assim, diminuem a captação mitocondrial do cálcio (Ca), aumentando os níveis citoplasmáticos do Ca, que consequentemente ativa um mecanismo de microtúbulos e microfilamentos responsáveis pela exocitose (liberação para os vasos sanguíneos dos grânulos contendo insulina).
2. despolarização direta das células β , permitindo maior influxo do Ca.

Alguns trabalhos defendem a possibilidade da existência de ações extra-pancreáticas das SU: de que aumentem o número de receptores insulínicos; diminuam a secreção do glucagon e a degradação hepática da insulina endógena etc. No entanto, parece improvável que as SU tenham ações extra-pancreáticas importantes (KINSLEY, 1994).

4.1.3 Efeitos colaterais das sulfoniluréias

1. hipoglicemia (é a manifestação mais importante, e se associa à omissão ou menor ingestão de alimentos, desnutrição, transtornos hepáticos ou renais);
2. alergia, fotossensibilidade e rash cutâneo (vermelhidão na pele);
3. reações de intolerância com bebidas alcoólicas (principalmente

a clorpropamida) por prejudicar o metabolismo do álcool etílico. O etanol de fato pode intensificar a ação de todas as SU ao provocar hipoglicemia.

4. queixas do aparelho digestivo: gosto metálico, náuseas, vômitos, diarreia;
5. algumas formas de anemia, como aplástica e hemolítica;
6. lassidão;
7. depressão da medula óssea e leucopenia, anemia e trombocitopenia;
8. anemia hemolítica;
9. anormalidade da função hepática;
10. hepatite alérgica e icterícia;
11. hiponatremia (diminuição do sódio circulante) e intoxicação hídrica

A incidência de hipoglicemia severa com as SU é estimada em 0,22 episódios por 1.000 pacientes-ano, sendo 400 vezes menos comum do que com o uso regular de insulina. Os casos são mais comuns com a clorpropamida, devido ao tempo prolongado de ação (KINSLEY, 1994). Os hormônios hiperglicemiantes, também chamados contra-reguladores, principalmente adrenalina e glucagon tendem a impedir a queda da glicemia a níveis extremos por antagonizar o efeito da insulina durante a hipoglicemia e induzindo a produção hepática de glicose (SHAMOON, 1992).

4.1.4 Contra-indicações para o emprego das sulfoniluréias

1. gravidez e lactação;
2. alergia prévia a uma sulfonamida;
3. insuficiência renal;
4. insuficiência hepática;
5. hipersensibilidade aos SU; e
6. contra-indicações relativas: cirurgia, intercorrências clínicas de maior gravidade etc.

4.2 Biguanidas

A fórmula estrutural das biguanidas assemelha-se à da guanidina, princípio ativo da planta *Galega officinalis*, de uso tradicional na Europa (DUNN, PETERS, 1995). A fenformina, inicialmente considerada como a droga mais potente deste grupo, foi extensivamente utilizada até sua retirada de circulação. Isto ocorreu, junto com a buformina, na maioria dos países até o final da década de 70, pelo aumento da incidência de acidose láctica (DUNN, PETERS, 1995). A dimetilbiguanida, ou simplesmente metformina, foi introduzida no mercado em 1957 para o tratamento do DMNID.

Outra característica das biguanidas é que, ao contrário das sulfoniluréias e insulina, o seu uso não está associado ao ganho de peso corporal, uma vez que não aumenta a secreção insulínica. O seu emprego é, em geral, proposto para os casos de falência das sulfoniluréias nos pacientes com DMNID, notadamente os obesos. A biguanida também pode ser considerada em casos especiais de DMID, em associação com insulina, como nas formas instáveis e de insulino-resistência. Em suma, as biguanidas atuam melhorando a ação da insulina e possuem indicações especialmente no DMNID. O seu uso no DMID é polêmico e alguns autores as consideram ineficazes nestes casos já que sua ação depende da produção de alguma insulina endógena (QUINTAS et al., 1994)

4.2.1 Características gerais do metformina

O metformina não aumenta a secreção pancreática de insulina e, se usada isoladamente, não induz hipoglicemia, atuando principalmente através do aumento da sensibilidade dos tecidos periféricos (especialmente o músculo esquelético) e do fígado às ações da insulina. Desta forma, antagoniza a resistência insulínica. O metformina parece possuir efeitos benéficos sobre os níveis séricos de lipídeos e atividade fibrinolítica, embora sejam claras as implicações clínicas destes efeitos a longo prazo (DUNN, PETERS, 1995).

O metformina possui boa biodisponibilidade, com absorção gastrointestinal (notadamente no intestino delgado) em torno de seis horas após a ingestão. A co-administração com alimento diminui discretamente a sua absorção. Cerca de 20 a 30%, não absorvidos, são eliminados nas fezes. Sofre rápida distribuição ligando-se

pouco a proteínas plasmáticas. Não sofre metabolismo hepático, uma vez que não foram identificados metabólitos ou conjugados do metformina. A meia-vida, após a administração oral, é de 4 a 8,7 horas sendo prolongada em pacientes com elevação da creatinina, pois a sua eliminação ocorre por via renal (DUNN, PETERS, 1995). As bebidas alcoólicas são contra-indicadas durante o tratamento.

Quanto à interação com outras drogas, a acarbose diminui a sua biodisponibilidade. A goma guar diminui a sua absorção. A cimetidina pode diminuir a excreção renal do metformina. (DUNN, PETERS, 1995)

A prescrição deve ser iniciada com a dose de 0,5 a 1g/dia, em doses fracionadas durante ou após as refeições, com aumento gradual conforme a necessidade, até o máximo de 2.500mg ou três comprimidos diários de 850mg.

4.2.2 Mecanismo de ação das biguanidas

Ao contrário do que ocorre com as sulfoniluréias, as biguanidas têm ações essencialmente extra-pancreáticas, não exigindo célula β funcionante pois não afetam a produção de insulina.

1. aumento da captação de glicose pelos tecidos periféricos (especialmente músculo esquelético), desde que haja alguma insulina;
2. estimulação da utilização celular de glicose através da glicólise anaeróbica. A inibição da oxidação de glicose até CO_2 (dióxido de carbono) aumenta a produção de ácido láctico e pirúvico e, conseqüentemente, os seus níveis sanguíneos, bem como de corpos cetônicos (QUINTAS et al., 1994);
3. ação anorexígena;
4. redução da absorção intestinal de glicose (efeito menos proeminente com a metformina) e maior utilização pelos enterócitos (células intestinais). Este efeito parece ser dose dependente (QUINTAS et al., 1994);
5. Reduz a gliconeogênese hepática;
6. Aumenta o número de receptores de insulina (embora existam dados conflitantes na literatura); e

7. Produz algum grau de inibição da síntese lipídica como colesterol e triglicerídeos (QUINTAS et al., 1994).

4.2.3 Efeitos colaterais das biguanidas

1. Acidose láctica – decorrente do acúmulo de ácido láctico na circulação – é, indiscutivelmente, a complicação mais temida. Embora rara, parece estar vinculada ao uso inadequado do medicamento, em pacientes portadores de comprometimento renal ou hepático, doença cardiovascular ou em condições clínicas de hipóxia (que predis põem ao aumento da produção tissular de lactato). O risco de acidose láctica com o emprego da biguanida é da ordem de 0,007 a 0,01 episódios por 1.000 pacientes-ano, enquanto que a taxa de mortalidade com esta complicação é estimada em 35% (KINSLEY, 1994). A incidência de acidose láctica com a fenformina é cerca de 10 vezes mais comum (MOORADIAN, 1996);
2. Distúrbios gastrointestinais – ocorrem em 5 a 20% dos pacientes e incluem: náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e gosto metálico. Estas manifestações podem ser minimizadas com a sua administração durante ou após as refeições. Outro recurso é o de reduzir a dose, tornando a aumentá-la conforme a necessidade. Os transtornos gastrointestinais podem surgir após um longo tempo de tratamento;
3. Não causa hipoglicemia ou ganho ponderal;
4. Prejuízo da absorção intestinal da vitamina B12 e folato, comumente sem maior implicação clínica (MOORADIAN, 1996);
5. Redução do apetite (anorexia).

4.2.4 Contra-indicações das biguanidas

1. Gravidez e lactação;
2. Insuficiência renal orgânica ou funcional, inclusive casos leves (creatinina sérica $\geq$ 1,5 mg/dl em adultos, ou ainda menor conforme a idade e a massa muscular);
3. Enfermidades agudas que representem risco de alteração da função renal: desidratação (diarréias e vômitos), febre, estados

infecciosos e/ou hipóxicos graves (choque, septicemia, infecção urinária, pneumopatia);

4. Insuficiência hepática;
5. Intoxicação alcoólica;
6. Descompensação ceto-acidótica, pré-coma diabético;
7. Úlceras gastroduodenais em atividade;
8. Insuficiência cardíaca;
9. Diabéticos magros (QUINTAS et al., 1994).

4.3 Inibidores da alfa glicosidase

Os carboidratos ingeridos na dieta começam a sua degradação no duodeno. De maneira distinta a que ocorre com a α -amilase pancreática – que se hidrolisa na luz intestinal – todas as demais glicosidases se localizam na mucosa do intestino delgado. A acarbose inibe as α -glicosidases (CALLE-PASCUAL et al., 1992).

Sendo assim, os inibidores da α -glicosidase, como a acarbose, reduzem a absorção gastrointestinal de carboidratos, sendo chamadas também de “bloqueadores de amido”. Este fármaco reduz a glicemia e tende a causar perda de peso. Estes agentes são também chamados de anti-hiperglicemiantes, uma vez que usados isoladamente não resultam em hipoglicemia.

4.3.1 Características gerais dos inibidores da α -glicosidase

A absorção da acarbose para a circulação sistêmica não é necessária, uma vez que a droga exerce seus efeitos dentro do intestino. Estudos mostram que a sua absorção intacta para a circulação sistêmica é da ordem de 0,5 a 1,7%. No entanto, informações obtidas sobre a excreção renal apontam para uma absorção da ordem de 35% da dose administrada, sendo principalmente metabólitos formados no intestino que podem também ser encontrados no sangue. O percentual da droga que é distribuída ligada a proteínas plasmáticas é dependente da sua concentração no sangue, sendo inversamente proporcional à mesma. A eliminação da acarbose pode ocorrer por clivagem por enzimas intestinais ou por biotrans-

formação por microorganismos presentes no aparelho digestivo (BALFOUR, McTAVISH, 1993).

4.3.2 Mecanismo de ação dos inibidores da α -glicosidase

A acarbose é um oligossacarídeo que inibe reversivelmente as enzimas intestinais chamadas de α -glicosidase, responsável pela digestão de carboidratos (CH) complexos e dissacarídeos para monossacarídeos absorvíveis. Assim, a acarbose retarda a absorção pós-prandial de glicose, resultando em atenuação dos picos de glicemia, insulinemia e triglicerídeos após as refeições. Considerando-se o mecanismo de ação, o seu emprego é defendido tanto para os pacientes DMID quanto para os DMNID. Embora não pareça exercer um efeito direto sobre a resistência insulínica, ensaios clínicos apontam que a droga é capaz de reduzir a glicemia pós-prandial e de jejum respectivamente em 20% e 10%. A queda na glicemia de jejum é atribuída a um efeito indireto (BALFOUR, McTAVISH, 1993). Alguns autores preconizam o uso isolado da acarbose no tratamento do DMNID (CHIASSON et al., 1994).

4.3.3 Reações adversas dos inibidores da α -glicosidase

1. transtornos gastrointestinais;
2. meteorismo, flatulência, distensão abdominal;
3. diarreia;
4. elevação das enzimas hepáticas em doses superiores a 600mg/dia;
5. anemia.

Os distúrbios gastrointestinais acima descritos são causados pela fermentação intestinal de carboidratos não absorvidos e podem ser minimizados com o tempo de uso ou iniciando-se o tratamento com doses baixas. As manifestações sistêmicas são raras (BALFOUR, McTAVISH, 1993). A redução da ingesta de carboidratos parece atenuar a severidade dos efeitos adversos gastrointestinais da acarbose, pois depende da quantidade de CH presente na alimentação (MOORADIAN, 1996).

Na eventualidade da ocorrência de hipoglicemia, em paciente

utilizando acarbose em combinação com agente HO ou insulina, deve ser administrada glicose, uma vez que a sacarose ou um CH complexo não serão prontamente eficazes para reversão dos sintomas (MOORADIAN, 1996).

4.3.4 Contra-indicações para o emprego dos inibidores da α -glicosidase

1. gravidez;
2. lactação;
3. transtornos crônicos da digestão e absorção intestinal;
4. úlceras de intestino grosso.

4.4 Outras drogas

Novas fármacos vêm sendo pesquisados, como o grupo das tiazolidinedionas (ciglitazona, troglitazona etc.) que possuem efeito antihiperglicemiante, aumentando o metabolismo basal da glicose e a lipogênese e eleva o número de receptores de insulina (KHAN, SCHECHTER, 1991).

A troglitazona mostrou-se capaz de melhorar a resistência insulínica, baixar a produção hepática de glicose e melhorar as glicemias de jejum e pós-prandial em pacientes DMNID (WOFFENBUTTEL, 1995). A eficácia desta droga foi observada tanto no emprego isolado quanto com a administração concomitante com as SU (MOORADIAN, 1996).

Os estudos iniciais com alguns dos agentes deste grupo foram interrompidos devido ao aparecimento de séria toxicidade hematológica (MOORADIAN, 1996).

COMPLICAÇÕES AGUDAS E CRÔNICAS DO DIABETES MELLITUS

Não é nosso objetivo o detalhamento da fisiopatologia (mecanismos como surgem) ou o tratamento das complicações. Este capítulo busca ressaltar a importância do bom controle glicêmico

visando, especialmente, à prevenção das complicações do DM. Para tanto deve o clínico monitorar seu paciente, para que não se surpreenda com as complicações.

Esta monitorização deve ser feita nos pacientes através dosagens de glicemias - frequentes, frutossamina (que avalia as oscilações das glicemias nas últimas 2 ou 3 semanas), hemoglobina glicosilada a cada 2 ou 3 meses, microalbuminúria semestral e fundo de olho anual, nos pacientes que usam insulina. Devemos ainda incentivar a realização de glicemias capilares (testes da glicose feitas com gota de sangue da extremidade dos dedos) no decorrer do dia, para surpreender precocemente qualquer descontrole metabólico.

A cada consulta, o paciente deve ser estimulado a ampliar seus conhecimentos sobre a doença (os tipos, a diversidade do quadro clínico, as complicações etc.) e seu tratamento, mesmo aqueles que se utilizam apenas da restrição alimentar de açúcares e dos chás de plantas medicinais.

1 COMPLICAÇÕES AGUDAS

As complicações agudas representam risco de vida para os pacientes que as desenvolvem e são as mais temidas pelo diabético e seu médico. São mais comuns no DMID, mas podem ocorrer nos pacientes que fazem uso de hipoglicemiantes orais.

Elas podem ocorrer por falta ou excesso de glicose na circulação. Sendo a hipoglicemia talvez a mais temida de todas as complicações, pela sua apresentação de forma variada e às vezes não percebida nem pelo doente, nem pelos que o cercam. Sem tratamento, pode evoluir rapidamente e levar a morte. Os sinais e sintomas da hipoglicemia podem ser divididos em adrenérgicos (causados pela descarga rápida de adrenalina para o sangue) e neuroglicopênicos (decorrentes da diminuição da glicose no sistema nervoso central). Compõem o primeiro grupo: palpitações, taquicardia, tremores, palidez, enjôos e sensação de fome. Ligados à neuroglicopenia: astenia, incoerência, sonolência, visão dupla, distúrbios da conduta, convulsões, alucinações, perda do conhecimento e coma (ALAD, 1995).

Em voluntários normais que receberam infusões de insulina, os sintomas hipoglicêmicos surgem quando a glicose cai para cerca de 45mg/dl, mas os mesmos podem ocorrer em presença de

concentrações mais elevadas dependendo da velocidade e da magnitude da alteração (KHAN, SCHECHTER, 1991).

Seu tratamento é baseado na administração rápida de açúcar, seja por via oral – se o paciente estiver em condições de engolir – seja por via intravenosa, através da glicose hipertônica (ampolas que contém solução de glicose a 25% ou 50%) ou soro glicosado (que contém glicose a 5%). Algumas vezes pode ser necessário o uso injetável de glucagon.

A hiperglicemia pode evoluir para dois tipos de complicações graves: a cetoacidose diabética (CAD) e o coma hiperosmolar não cetótico. Estas descompensações ocorrem mais especialmente em pacientes que desconhecem que são portadores da doença ou nos que abandonam o tratamento e apresentam longos períodos de descompensação metabólica. São causas precipitantes as infecções graves e outras patologias que provocam estresse, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, cirurgias, traumatismos etc. (ALAD, 1995).

No primeiro caso, caracterizado pela deficiência grave de insulina e mais típico do DMID, o paciente apresenta uma acidose metabólica (queda do pH do sangue) decorrente do acúmulo de corpos cetônicos ou cetoácidos, desidratação e desequilíbrio eletrolítico (alterações dos níveis sanguíneos de potássio, sódio etc.). Além do prejuízo das funções cerebrais (indo de sonolência ao coma), são encontradas alterações como: respiração e hálito característicos – descrito como semelhante a “maça podre”.

Já no coma hiperosmolar, o paciente DMID apresenta níveis de insulina suficientes para impedir a formação dos cetoácidos e não há acidose metabólica, mas desenvolve um quadro com níveis bastante elevados de glicemia e uma desidratação importante, capazes de levar ao coma. Ambos os casos requerem internação hospitalar, hidratação abundante e uso de insulina de ação rápida por via endovenosa ou intramuscular.

2 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS

As complicações crônicas embora não tão temidas, mas são de instalação progressiva, às vezes silenciosamente, e com poucas alternativas terapêuticas. Pode levar o indivíduo lentamente à cegueira, à insuficiência renal e à morte.

As complicações crônicas aparecem em qualquer tipo de diabetes depois de alguns anos de evolução de doença e tem-se o conceito de que o mau controle precipita seu o aparecimento. Por isto, o melhor tratamento para as complicações crônicas do DM ainda é a prevenção, com um bom controle metabólico da doença.

Tem sido proposto que a hiperinsulinemia está associada a outras anormalidades metabólicas vistas no DMNID, incluindo a hiperlipidemia (elevação dos níveis de lipídeos no sangue), defeitos fibrinolíticos e hipertensão arterial. Além de iniciar ou agravar estes fatores de risco cardiovasculares, a hiperinsulinemia também pode induzir a proliferação dos componentes da parede da artéria, atuando como fator de crescimento e aumentando a predisposição para as doenças vasculares.

2.1 Angiopatias

A angiopatias pode ser de pequenos vasos (microangiopatias) ou grandes vasos (macroangiopatias). A microangiopatias levaria à retinopatias, nefropatias e neuropatias que descreveremos em tópicos a seguir (KENN, 1988).

A macroangiopatias que ocorre no diabético é semelhante à que ocorre em pacientes não diabéticos. São ocasionadas por processos ateroscleróticos dos vasos que dificultam a irrigação dos tecidos e provocam a isquemia cardíaca e o infarto do miocárdio, a doença vascular periférica e cerebral.

Sabe-se que os homens diabéticos são acometidos numa frequência duas vezes maior que os não diabéticos e nas mulheres esta frequência é ainda maior e acomete mulheres jovens. Nos pacientes com DMID esta frequência pode ser cerca de 10 vezes maior que na população em geral.

A doença cardiovascular e o infarto são importantes causas de morte súbita no DMID jovem.

A doença vascular periférica pode se manifestar como claudicação intermitente (o paciente anda e sente dor; é obrigado a parar de andar, alivia a dor; volta a andar e assim sucessivamente), úlceras isquêmicas principalmente de membros inferiores e gangrenas. Estas são algumas das afecções promovidas pela angiopatias diabética, numa mesclagem de macroangiopatias e microangiopatias.

Precedida ou acompanhada de hipertensão, as doenças vasculares cerebrais que vão desde a isquemia até o acidente vascular cerebral (derrame) são de frequência mais elevada e de pior gravidade nos pacientes com diabetes. É neste sentido que se torna indispensável o bom controle da pressão arterial no diabético.

2.2 Retinopatia

A retinopatia diabética (RP) é considerada uma consequência da hiperglicemia, sendo proposta a hipótese de que esta última afeta a circulação retiniana e induz isquemia e hipóxia (respectivamente, fluxo sanguíneo e oxigenação precários) por vários mecanismos patológicos (KLEIN, 1988). Após 10 anos de DM, aproximadamente 50% dos pacientes têm RP; após 15 anos, 80% deles (MS, 1993). Daí novamente enfatizar a importância de manter a glicemia controlada através dos anos e o exame periódico do fundo de olho, notadamente porque a RP não causa sintomas senão em estágios bem avançados e irreversíveis. O Ministério da Saúde recomenda o encaminhamento de pacientes diabéticos ao oftalmologista, dentre outras indicações, nos pacientes sintomáticos com:

1. visão turva que persiste por mais de um a dois dias ou não associada a oscilações da glicemia;
2. perda súbita da visão de um ou ambos os olhos;
3. pontos negros, linhas ou escotomas cintilantes (manchas brilhantes) no campo visual.

O olho do diabético é, ainda, comumente alvo de outras enfermidades, como a catarata (opacificação do cristalino) e o glaucoma (aumento da pressão intra-ocular) agudo.

2.3 Nefropatia

A nefropatia diabética (NF) surge em decorrência da microangiopatia ao nível da microcirculação renal. A alteração básica da função renal é a perda de seletividade da membrana de filtração do glomérulo, permitindo a perda de proteínas como a albumina e outras macromoléculas. Nos primeiros 10 anos após o início do DM ocorre um aumento da taxa de filtração glomerular, devido à hiperglicemia, e microalbuminúria (excreção de pequenas quan-

tidades de albumina), acompanhado do aumento do tamanho dos rins. Acredita-se que as lesões renais nesta fase sejam reversíveis com o controle da glicemia.

Com o tempo começa a haver a proteinúria em maior intensidade, surgindo o edema e queda na filtração glomerular. Cerca de 10 anos depois se instala a insuficiência renal terminal. A falência do rim pode ser acelerada, também, por infecções urinárias, pela hipertensão arterial e o uso de drogas nefrotóxicas. A cada ano ou a intervalos menores, conforme o caso, deverão ser realizados exames da urina como cultura, proteinúria de 24 horas e depuração de creatinina – avaliando a função renal (MS, 1993). Assim, a expectativa de vida do diabético pode ser aumentada na medida em que o paciente é envolvido num enfoque preventivo de constante atenção à saúde.

2.4 Neuropatia

A Associação Americana de Diabetes e a Academia de Americana de Neurologia definem que, em pacientes com diabetes mellitus comprovado, a neuropatia (NP) é a associação de sintomas de envolvimento dos nervos periféricos com sinais anormais e/ou medidas objetivas (como a diminuição de reflexos e prejuízo da condução nervosa, respectivamente) sem evidência de outras causas de NP (ex.: consumo de bebidas alcoólicas e drogas, hipotireoidismo, doenças hereditárias etc.). Na ausência de sintomas, mas utilizando-se os mesmos critérios, é chamada de NP subclínica.

A prevalência desta complicação crônica do diabetes, nos EUA, foi estimada como sendo de até 62% (com base nas queixas subjetivas), de 55% (baseada em sinais) e de 100% dos casos considerando-se a realização de exames, como a velocidade de condução motora. Assim, as anormalidades da condução nervosa são extremamente comuns no diabetes, sendo que os sintomas ocorrem em 10 a 50% dos indivíduos, tendo relação com a duração da doença (BAYS, 1988). Embora raramente seja reponsável pela morte do paciente, a NP diabética (NPD) é importante causa de incapacitação e invalidez.

Lamentavelmente, já foi comprovado por alguns estudos que a NPD possui caráter progressivo, estimando-se que haja um aumento na prevalência de 8%, no momento do diagnóstico, para 50%

dos casos após 25 anos de doença. Por outro lado, é consenso que a correção da hiperglicemia, e mais que isto, o controle rigoroso da glicemia, tem importante papel na prevenção e no tratamento desta e outras complicações do DM.

Ilustrando um pouco mais, as NP diabéticas podem ser divididas em dois grandes grupos: somáticas e autonômicas.

Do grupo das neuropatias somáticas, são exemplos:

1. Indolor: as formas simétricas (acometem bilateralmente) distais (mãos e pés) sensoriais (ex. perda das sensações de dor, temperatura, tato e vibração com uma distribuição típica como se fosse uma luva ou meia) e assimétricas (ex. nervos intercostais).
2. Dolorosa: a forma simétrica distal é a mais freqüente das síndromes de NP motoras, manifestando-se com perda da sensibilidade e dores debilitantes; assimétrica, as mononeuropatias afetando nervos como os dos músculos da face e oculares (quadros de estrabismo e paralisia facial podem ser observados) e até os nervos intercostais (simulando doenças torácicas e até o infarto do miocárdio). Mais comumente, no entanto, são os acometimentos unilaterais do nervo radial, levando ao quadro descrito como “mão caída”; femural e peroneal (“pé caído”).

Do grupo das neuropatias autonômicas, são exemplos:

1. Cardiovascular: com possível intolerância ao exercício, taquicardia de repouso, hipotensão postural (queda da pressão arterial com a posição de pé);
2. Gastrointestinal, podendo explicar a gastroparesia (retardo no esvaziamento gástrico) e sintomas como náuseas, vômitos e “má digestão”, bem como algumas formas de constipação e diarreia.
3. Geniturinária: com retenção urinária (dificuldade na micção) e, especialmente problemático para os homens, a impotência sexual. Neste caso, é importante o diagnóstico diferencial com outras causas como o uso de medicamentos, traumatismos, deficiência hormonal, aterosclerose e até mesmo a psicogênica (por fatores emocionais).
4. Contra-regulatória: prejuízo das respostas autonômicas reflexas em presença de uma hipoglicemia;
5. Sudomotora: distúrbios dos mecanismos da transpiração.

No tratamento da NPD, além do controle rigoroso da glicemia, podem ser utilizadas, dentre outras, drogas analgésicas (ácido acetil salicílico, paracetamol, propoxifeno e até codeína), antidepressivas (imipramina, nortriptilina, flufenazina), anticonvulsivantes (que atuam na condução nervosa, ex.: carbamazepina e fenitoína) e os inibidores da aldose redutase. Este último grupo assume importância considerando-se a fisiopatologia da NPD (os mecanismos que levam à lesão do nervo).

De forma sucinta, nos nervos dos diabéticos ocorrem alterações como o aumento da entrada de glicose e acúmulo do glicogênio nas mitocôndrias. A hiperglicemia predispõe, na fibra nervosa, à glicosilação de proteínas de transporte, isto é, a glicose se liga a uma proteína como a Na/KATPase e prejudica a sua função. Assim, o mioinositol (uma forma de açúcar dos alimentos que normalmente se concentra e tem importante papel no nervo) tem sua captação comprometida. Há alterações na síntese de mielina pela glicosilação. Ocorre ainda o chamado aumento da via poliol, onde a enzima aldose redutase (que converte glicose em sorbitol) leva o nervo ao acúmulo deste último e alterações osmóticas. Estes fenômenos levam a respostas celulares anormais, distúrbios de condução e disfunção das fibras nervosas (BAYS, 1988 ; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993). Nos últimos anos, diversos trabalhos dedicam-se à identificação da atividade inibidora da aldose redutase em produtos de origem vegetal, como veremos nos capítulos seguintes.

“A flora da maior parte dos países em desenvolvimento permanece em grande inexplorada do ponto de vista de sua utilização prática.”

Farnsworth, 1985

5 ASPECTOS GERAIS NO PREPARO E NO CONTROLE DE QUALIDADE DE PLANTAS E FITOTERÁPICOS HIPOGLICEMIANTES

Paulo José Sixel

INTRODUÇÃO

Constatou-se, nos últimos anos, um ressurgimento do emprego de plantas medicinais e de fitoterápicos. Seja por modismo ou por uma reaproximação conciliatória do homem com a natureza devastada por ele, o fato é que a procura por estes medicamentos, a cada dia ganha mais adeptos - leigos, farmacologistas e médicos - integrando o folclore com a ciência e a clínica, diminuindo, dessa forma a distância que separa quintais e matas dos laboratórios de pesquisa e consultórios médicos.

Para a grande maioria das plantas tidas como medicinais, faltam evidências laboratoriais e clínicas comprobatórias de eficácia e segurança, sendo que seus supostos méritos terapêuticos relativos, devem-se principalmente a informações empíricas e subjetivas da medicina folclórica. Grande parte dos trabalhos publicados inspira também pouca confiabilidade devido a métodos de investigação inadequados.

O reestudo científico das plantas medicinais envolve obrigatoriamente uma padronização dos métodos de investigação, e sobretudo, um eficiente controle da matéria-prima, desde a coleta até o produto acabado.

Embora esta preocupação não seja recente, a realidade brasileira mostra que, na prática, a qualidade das drogas oferecidas ao consumidor não é das mais satisfatórias, contribuindo nesse sentido para desacreditar a fitoterapia como tratamento confiável tanto para

os médicos quanto para os pacientes. (BATISTIC, 1989)

Recentemente, a Fundação Oswaldo Cruz e a Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro elaboraram uma proposta de legislação de plantas medicinais e fitoterápicos para garantir sua qualidade, em função de que muitos fabricantes conseguem o registro destes produtos ditos naturais como alimentos, conseguindo burlar a fiscalização, além de fugir à exigência de isolar o princípio ativo e apresentar provas de sua eficácia. (FOLHA DO FARMACÊUTICO, 1994)

Lamentavelmente, é preocupante que, tão próximo do século XXI, nestas circunstâncias, alguns medicamentos ainda sejam comercializados com sua qualidade apoiada em propriedades organolépticas para fins culinários, e dependam da boa fé do fabricante para a venda de um produto honesto.

A maioria dos princípios ativos é de natureza química desconhecida, não apenas por de serem encontrados em concentrações reduzidas, ou terem estruturas extremamente complexas, mas também pela dificuldade de extrair da planta todos os seus constituintes. Neste último aspecto, influem a baixa solubilidade, proteção por membranas pouco permeáveis, pequena sensibilidade do método e decomposição térmica ou oxidativa. (GOTTLIEB, 1968)

A procura de um princípio ativo em uma droga pode ser comparada, algumas vezes, ao percurso de um detetive em busca de um suspeito, que nem sempre é o culpado. Certas substâncias aparecem e somem subitamente, como num passe de mágica. Mothes et al (1974) observaram que nenhum alcalóide indólico era encontrado nas sementes de vincapervinca (*Catharanthus roseus* G.Don), sendo detectados, posteriormente, durante a germinação, por onde permaneceram completamente três semanas na planta, e a seguir, desapareceram quase completamente, para finalmente reaparecer em cerca de oito semanas.

Durante o estudo desta planta para investigar seus possíveis efeitos hipoglicemiantes, foi observado que um grande número de ratos tratados com extratos de folhas morreram por infecção pseudomonica, em consequência de uma severa redução de leucócitos (BEVER, 1980).

O reconhecimento deste efeito levou posteriormente à descoberta de dois alcalóides antimitóticos: vimblastina e vincristina (NEUSS et al., 1964).

Entretanto, as investigações dos efeitos hipoglicemiantes não foram abandonadas, sendo identificados outros alcalóides – leurosina, vindolina e vindolinina – com esta propriedade, que são mais potentes que a tolbutamida em doses equivalentes. (BEVER, 1980).

De outras plantas tidas como antidiabéticas – e pertencentes a inúmeras famílias – foram isolados e purificados princípios ativos das mais diversas classes de compostos químicos, com propriedades hipoglicemiantes, tais como polisacarídeos, proteínas, flavonóides, esteróides, terpenóides e alcalóides. (IVORRA et al., 1989) Essas substâncias podem servir de referência para controle de qualidade dos vegetais, permitindo assim análises qualitativas e quantitativas mais aprimoradas do que em relação a um extrato total ou fracionado do vegetal.

Enquanto a *Bumelia sartorum* (quixaba) tem um componente ativo principal identificado – o ácido bássico – (NAIK et al., 1991), em outros casos, uma mesma planta pode ter vários princípios ativos de mesma propriedade e de classes químicas diferentes também caracterizados. Ivorra et al. (IVORRA, 1989), em trabalho de revisão, referem que, da *Momordica charantia* (melão de S. Caetano) são substâncias hipoglicemiantes a ‘charantina’ – uma mistura homogênea de β - sitosterol - D - glicosídeo e 5,25 - estigmatadieno - 3 - β - ol - glicosídeo – e também um polipeptídeo, o ‘polipeptídeo - p’.

Assim sendo, o princípio ativo adquire importância na identificação da planta, embora sua presença possa não ser sempre observada em extratos normalmente obtidos pelo fracionamento da droga em extrações previamente padronizadas. Podem ser muitas as variações em sua concentração, influenciadas por diversos fatores, e que alteram significativamente as propriedades farmacológicas.

Modesto Filho (1989), analisando extratos etanólicos de *Bumelia sartorum*, obtidos de amostras distintas da mesma espécie, colhidas em diferentes locais e épocas do ano, observou alterações nas propriedades químicas e farmacológicas. De uma amostra, foi isolada uma substância majoritária, caracterizada como ácido bássico – um ácido triterpênico insaturado – e, da outra amostra, foram extraídos diversos triterpenóides, entre eles, o espinasterol, taraxerol e ácido oleanólico. Da primeira amostra foi demonstrado efeito hipoglicemiante em ratos normais e diabéticos, enquanto a segunda amostra apresentou pouca atividade.

Fica assim evidenciado que substâncias isoladas em maior proporção de determinada amostra não representam, obrigatoriamente, os principais componentes ativos da droga, e, portanto, um ensaio seqüencial farmacológico é o procedimento mais correto para a pesquisa do princípio ativo. Assim sendo, a abordagem fitoquímica é importante, mas do ponto de vista farmacológico, apenas quando for acompanhada de ensaios que determinem a DE50, de cada fração, para identificar o componente principal.

A partir do que foi exposto anteriormente, fica evidente que o estudo farmacológico de extratos de plantas apresenta características e problemas não só mais complexos, como também diferentes daqueles verificados com fármacos sintéticos. Destas dificuldades, constam principalmente o pouco conhecimento da natureza do princípio ativo e suas variações de concentração, numa amostra vegetal.

Apesar do extrato ser preparado com base num método padronizado exatamente como é descrito numa farmacopéia, isto não implicará obrigatoriamente para a constância do seu conteúdo, pois, plantas botanicamente iguais, colhidas em estágios diferentes de crescimento e desenvolvidas em locais distintos, podem conter concentrações variáveis de princípios ativos.

Em conclusão, se uma determinada planta é necessária em grande quantidade e é obtida por diferentes fornecedores que a coletam em estado silvestre em vários locais, ao invés de ser plantada, isto poderá acarretar um fator adicional de erro nas avaliações farmacológica e terapêutica. Assim sendo, antes de qualquer abordagem farmacológica, é imprescindível a padronização qualitativa e quantitativa do material empregado através do controle de qualidade.

CONTROLE DE QUALIDADE BOTÂNICO

A classificação botânica do material analisado deve ser o primeiro passo para o controle de qualidade da droga. Esta deverá ser comparada macro e microscopicamente a uma amostra padrão, armazenada em herbário, que serve como referência para identificação.

O vegetal é designado em latim, tanto para o gênero quanto para a espécie, seguido do nome do autor, normalmente abreviado, constituindo dessa forma sua nomenclatura científica, que é prioritária para o controle da droga.

Estes cuidados são necessários, pois não é incomum num país continental como o Brasil, a mesma planta antidiabética ter denominações populares distintas como: *Chrysobalanus icaco* L. (guajeru; guajuru; abageru; bageru); *Bauhinia forficata* (pata-de-vaca; unha-de-vaca; mororó). Ou então, embora diferentes, pos-sam apresentar pelo menos um nome vulgar comum: *Caesalpinia ferrea*, M. (jucá, jucaína, pau-ferro); *Apuleia ferrea*, M. (pau-ferro).

No famoso Dicionário de plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas, de Pio Corrêa (1931), são relatadas treze espécies da família das Compostas com o nome de carqueja, além de outras derivações pertencentes a outras espécies do mesmo gênero como carqueja amargosa, carqueja de folha grande, carqueja do pântano, carqueja doce, carqueja folhuda e carqueja miúda.

A indicada como antidiabética, e estudada clinicamente por Bragança (1995), é a carqueja amargosa (*Baccharis genistelloides* P.), descrita minuciosamente por Corrêa (1931), aqui resumida como um subarbusto ereto, ramoso e sem pêlos, até 80cm de altura, ramos lenhosos, três aéreos em toda extensão, porém com as alas seccionadas alternativamente; folhas nulas e capítulos reunidos, dispostos ao longo dos ramos na intersecção das alas; flores amareladas; fruto aquênio linear, sem pêlos, pequeno. A diferenciação desta espécie das demais do gênero *Baccharis* deve ser feita através das flores, caule e suas alas.

É importante enfatizar estes aspectos, porque a utilização errônea de uma espécie coletada indevidamente por pessoas ignorantes ou desonestas implicará, fatalmente, na inobservância dos efeitos farmacológicos previstos. Jaccoud (1982) cita a coleta indiscriminada de todos os *Solanum* conhecidos que se assemelham ao *Solanum paniculatum* (jurubeba). Segundo Ruschi (1987), mais de 50% da *Thuya occidentalis* que circula no mercado farmacêutico pode ser *Cupressus pyramidalis* (cipreste comum), incluindo formulações e tinturas.

Batistic et al (1989) examinaram diversas espécies de ‘chás medicinais’, e encontraram algumas falsificações, tais como a substituição da *Pimpinella anisum* (erva-doce) pela *Foeniculum vulgare* (funcho). Os autores afirmam ainda o interesse comercial para que o nome popular erva-doce nacional seja adotado, legalmente, para a espécie *F.vulgare*. Nesta mesma referência, é informado que o capim-limão ou chá-de-estrada (*Cymbopogon ocratus*) tem sido comercializado como erva-cidreira (*Melissa officinalis*).

COLETA DA DROGA. VARIAÇÕES DE COMPOSIÇÃO

A coleta do vegetal deve ser estabelecida individualmente para cada espécie, em função das partes do material botânico (droga) utilizadas no preparo dos extratos.

Para plantas antidiabéticas, algumas recomendações podem ser feitas no sentido de utilizar determinadas partes. (ALMEIDA, AGRA, 1986)

a) Folhas

Annona muricata L. (graviola); *Chrysobalanus icaco* L. (guajeru); *Salvia officinalis* L. (sálvia); *Bauhinia forficata* L. (pata-de-vaca); *Cecropia hololeuca* M. (imbaúba); *Eucaliptus globulus* Labill (eucalipto); *Myrcia multiflora* (Lam.) D.C. (pedra-hume-caá); *Averrhoa carambola* L. (carambola); *Juglans regia* L. (noqueira); *Phyllanthus niruri* L. e *Phyllanthus emblica* L. (quebra-pedra).

b) Casca do caule

Anacardium occidentale L. (cajueiro); *Tecoma curialis* Saldanha (ipê-roxo); *Curatella americana* L. (caju-bravo); *Caesalpinia ferrea* Mart. (pau-ferro); *Stryphnodendron barbatimão* Mart. (barbatimão); *Bowdichia virgillioides*, H.B.K. (sucupira-branca); *Bumélia sartorum* Mart. (quixaba).

c) Casca do fruto

Punica granatum L. (romã).

d) Toda planta

Baccharis genistelloides Pers. (carqueja).

e) Raiz

Taraxacum officinale Weber (dente-de-leão).

f) Fruto

Momordica charantia L. (melão-de-são-caetano).

g) Sementes

Phaseolus vulgaris L. (feijão); *Ficus glomerata* Roxb.

São fundamentais os conhecimentos específicos sobre o solo, a altitude, a idade da planta, as condições climáticas de luz e umi-

dade, pois é sabido que estes fatores influenciam a composição da droga. (MODESTO FILHO, 1989 ; CIÊNCIA HOJE, 1989).

Num aspecto geral, alguns cuidados especiais podem ser considerados, para que a coleta das plantas seja feita preferentemente em horários de menor luminosidade e temperatura, em dias não chuvosos, notadamente para vegetais passíveis de contaminação por aflatoxinas. (RICCIARD, FERREIRA, 1986)

Diversos dados de variações, quantitativas e qualitativas de plantas contendo alcalóides, mostram que estes compostos não são produtos finais inertes do metabolismo. (ROBINSON, 1974)

Sendo assim, os vegetais têm uma época certa para a colheita, e aqueles envelhecidos podem apresentar uma redução nos seus princípios ativos, o que os tornam não aptos para o preparo de medicamentos.

Variações circadianas podem ocorrer, e acarretar concentrações, pela manhã, quatro vezes maiores do que à noite para a morfina e a atropina. (BANNERMAN, 1982).

Sementes de urucum (*Bixa orellana*) são citadas como hipoglicemiantes, embora sem identificação de princípios ativos. (IVORRA et al., 1989). As mesmas sementes entretanto, apresentam variações de seu corante principal – bixina – que vão de 0,2% a 5%, sendo este valor máximo, observado em amostras das regiões Norte e Nordeste brasileiras, atribuído à maior intensidade de irradiação solar e à umidade ambiental destas regiões. (CIÊNCIA HOJE, 1989). Se tais variações para o princípio ativo hipoglicemiante são semelhantes à da bixina, somente uma investigação detalhada poderá revelar.

A partir dessas informações, fica evidente a importância dos cuidados com a coleta das plantas, com o objetivo de manter seus princípios ativos de acordo com as características qualitativas e quantitativas previstas para a devida transformação em fitoterápicos.

Entretanto, se estas características são sempre preservadas, é difícil de responder. Marques e Borio (1989) constataram que diversas empresas obtêm seus materiais frescos de 19 distribuidores nacionais, recorrendo apenas aos nomes populares, além de só fazerem exames superficiais desse material.

Infelizmente, a qualidade do fitoterápico já poderá ser prejudicada

nesta etapa inicial, caso alguns cuidados básicos na coleta das plantas não sejam efetuados.

DESSECAÇÃO DAS DROGAS

Este processo tem por finalidade evitar que as substâncias sejam alteradas com o tempo. Para isso, são necessários cuidados para que, durante sua realização, não ocorra a destruição dos componentes ativos, devendo ser obedecidas algumas normas especiais, de acordo com as drogas empregadas.

Basicamente, a dessecação da droga é feita ao ar livre ou em estufa. No primeiro caso, o material deve ser colocado sobre uma superfície seca, em ambiente apropriado com relação a isolamento e ventilação, evitando a exposição direta dos raios solares. Tais procedimentos têm por finalidade o processamento da dessecação num tempo ótimo, de forma homogênea, sem provocar a evaporação apenas superficialmente. Já na dessecação por estufa, embora menos econômica que a natural, a temperatura pode ser controlada, tornando este último processo, particularmente útil, indicado para substâncias biodegradáveis por fermentação, pois o material pode reabsorver vapor de água do ambiente. Sendo assim, a secagem por este processo, com temperaturas mais elevadas, permite também a fixação das substâncias, através da desnaturação das enzimas responsáveis pelo seu metabolismo. A estabilização das drogas pode ser conseguida também por outros processos como por arraste de vapor de álcool.

A padronização do processo de secagem assume grande importância no preparo do material para extração. Desse modo, do Vale e Leite (1983) não observaram atividade da *Passiflora edulis* (maracujá) com extratos de folhas provenientes do Nordeste secadas em estufa, ao contrário do extrato de folhas secadas à sombra. Os autores concluíram não ser possível comparar a atividade de folhas nordestinas com o extrato oriundo de São Paulo, uma vez que o procedimento de secagem foi diferenciado.

CONTROLE DE PUREZA. TESTES QUALITATIVOS

Além da caracterização botânica que assegura a identidade do material, é preciso determinar a qualidade com que o vegetal ou suas partes são apresentadas. Devem ser recusadas amostras sujas de terra e areia, as coletadas em locais poluídos, e, sobretudo, aquelas contaminadas por agrotóxicos e metais pesados.

A qualidade de qualquer fitoterápico é fundamentada na autenticação das drogas em concordância com uma monografia de farmacopéia – a droga oficial.

De acordo com Jaccoud (1982), em relação à *Solanum paniculatum* L., a Farmacopéia Brasileira I preconiza como sendo droga a raiz, enquanto a Farmacopéia Brasileira II dá também o caule, no entanto, o que é visto no mercado é a droga constituída por caules mais ou menos desenvolvidos, folhas, e, muitas vezes, de frutos e possivelmente flores. Fatos como estes, são muito comuns nos fitoterápicos brasileiros, devido à inexistência de fiscalização.

Batistic et al. (1989), ao analisarem 11 espécies de chás medicinais, observaram que, em amostras de carqueja (*Baccharis* sp.), havia um predomínio de caules de tamanho e espessuras variáveis, em raras sumidades floridas. Nesse caso, é possível especular que, se a intenção do preparo do chá fosse para o tratamento de distúrbios gástricos, os efeitos farmacológicos não seriam observados, já que a parte recomendada para esta indicação terapêutica é a planta florida. O mesmo fracasso terapêutico seria também provavelmente observado, caso a indicação do chá fosse para o tratamento do diabetes. Para esta indicação, embora as partes da planta fossem adequadas, a espécie indicada corretamente seria *B. genistelloides*, e não a mistura de espécies do gênero *Baccharis*. Este mesmo trabalho caracterizou falta de higiene em algumas amostras, como a presença de insetos vivos e mortos (carunchos) e também, partículas de areia e terra.

Bianchi et al. (1993) destacaram a importância da cautela, por parte da população, com a utilização de chás com carqueja para emagrecer, pois pode ocorrer a possibilidade de inclusão de espécies tóxicas como *B. articulata* (Lam.) Pers e *B. usterii* Hering.

Oliveira e Akisne (1973) estudaram 100 amostras de drogas vegetais cedidas por um laboratório comercial, e apontaram algumas adulterações, entre elas a de uma planta, com atividade

antidiabética pouco conhecida – a noqueira (*Juglans regia* L.) (ALMEIDA, AGRA, 1986) – com uma outra espécie que diferia fundamentalmente das folhas desta.

Estes pesquisadores observaram que, enquanto algumas substituições foram de pouca importância, do ponto de vista farmacodinâmico, como por exemplo *Malva silvestris* L. por *Sida bradei* E.G. Baker, o mesmo não poderia ser dito da troca de *Swetia elegans* B. por *Erythroxylon suberosus* M., espécie pertencente ao gênero da *E.coca* e presumivelmente produtora de alcalóides. Em outras amostras, inclusive de drogas não oficiais, foram encontradas cerca de até 35% de material estranho, proveniente de diversos tipos de plantas.

Esta prática desonesta e criminoso tem por finalidade adicionar um peso orgânico extra ao material verdadeiro, acarretando a produção de extratos falsificados, com baixo ou nenhum teor de princípio ativo.

Deve ficar entendido, portanto, que a qualidade da planta medicinal e do fitoterápico deve ser estabelecida, primeiramente, com a autenticação da droga, comparando suas características com padrões descritos previamente nas farmacopéias. Podem assim ser realizados testes para determinar as impurezas – das mais grosseiras até as microbianas – ,assim como as propriedades físicas e as características qualitativas e quantitativas dos componentes da droga.

Entretanto, como muitas das drogas usadas não constam de nenhuma monografia oficial, ou então, quando inscritas, somente em edições antigas, como a Farmacopéia Brasileira I (1929), fica claro a grande escassez de testes descritivos oficiais atualizados para controlar a qualidade.

Em relação à aparência, determinação de cinzas não fisiológicas (proveniente da calcinação de terra e areia), umidade (perda por dessecação) e solubilidade, geralmente são aceitáveis as informações citadas, não havendo maiores problemas para o controle de qualidade.

Já para as padronizações qualitativas e quantitativas, que envolvem também o controle dos extratos, devem ser realizados métodos espectrofotométricos e cromatográficos não descritos nos textos antigos. Estes métodos podem substituir entre outros, as titulações em alcalóides totais, tão citadas nestas farmacopéias, por determi-

nações específicas de um ou mais componentes. No caso particular de uma planta hipoglicemiante como a *B.sartorum* (MODESTO FILHO, 1989), sua identificação e controle de qualidade podem ser estabelecidas pelo conteúdo e concentração do ácido báltico e outros triterpenóides. Dessa forma, pode ser assegurado que não haverá inclusão de drogas estranhas, ou de decomposições oxidativas ou mesmo térmica, durante o processo de extração. Ficam também excluídas as falsificações dos extratos por diluições elevadas com o veículo e por reconstituição do extrato pela inclusão de um composto conhecido, que possa recompor algum título da droga. Por essa razão, é interessante que este controle dos fitoterápicos e plantas medicinais seja feito por mais de uma substância. O rigor no controle de qualidade para investigar substâncias estranhas presentes na droga, assegura, principalmente, além da eficácia, a segurança do medicamento.

Recentemente foi constatado em Cingapura, que 38 de 140 amostras de pílulas, pós e tinturas preparadas de ervas medicinais orientais, estavam contaminadas com quantidades perigosas de metais tóxicos. (OF SANIT. PANAM., 1982) Em uma preparação, foi detectada concentração de mercúrio de até 10.000 ppm, quando a máxima admissível é de 0,5ppm. Também foram encontradas concentrações de arsênio, sendo 1.000 vezes mais altas que o limite permitido (5ppm), em uma série de produtos para fins pediátricos.

VARIAÇÕES QUALITATIVAS

Uma das maiores dificuldades do reestudo farmacológico comparativo de plantas medicinais é justamente o fato de que muitos trabalhos citados – notadamente os mais antigos – terem empregado metodologia não científica, dificultando em alguns casos sua reprodução atual. Além disso, o uso de drogas preparadas com composição desconhecida, sobretudo com grande variação dos seus componentes, prejudica mais ainda a comparação e a interpretação dos resultados qualitativos, principalmente quando forem conflitivos. Até mesmo nos trabalhos mais recentes, podem haver tais dificuldades, pelo grande número de métodos, materiais e animais empregados.

O estudo de plantas tidas como antidiabéticas em animais emprega ratos (AKHTAR et al., 1981), camundongos (DAY et al., 1990), coelhos (AKHTAR et al., 1981), cães (TEODOSIO et al.,

1958), cobaias (SIXEL, DE MARTINO, 1983), gerbils e langurs (KHANNA et al., 1981).

Quanto ao estado funcional, estes animais podem ser normais (AKTHAR et al., 1981 ; DAYET et al., 1990 ; SIXEL, DE MARTINO, 1983) ou hiperglicêmicos através de diabetes induzida por aloxano (AKHTAR et al., 1981) ou por esptreptozotocina (DAY et al., 1990) entre outros mais.

A administração dos extratos é feita com animais em jejum (ATHKAR et al., 1981 ; DAY et al., 1990; SIXEL, DE MARTINO, 1983) ou recebendo carga oral externa de glicose (KARUNANAYAKE et al., 1990).

As vias de administração empregadas são a oral (DAY et al., 1990 ; KARUNANAYAKE et al., 1990), subcutânea (KHANNA et al., 1981), intraperitoneal (DAY et al., 1990 ; SIXEL, DEMARTINO, 1983), ou por perfusão intestinal (PRESTA, 1986 ; NOGUEIRA, PEREIRA, 1986).

Com relação à natureza dos extratos, estes podem ser aquosos , metanólico (ALI et al. 1993), etanólico (MODESTO FILHO et al., 1988), clorofórmico (DAY et al., 1990), hidroalcoólico (LEONCIO et al., 1994) entre outros.

Estudos clínicos caracterizaram variações glicêmicas e testes de tolerância à glicose em indivíduos normais (WANNMACHER et al., 1989 ; ARDUINO, SOARES, 1951 ; MODESTO FILHO et al., 1988) e diabéticos (BRAGANÇA, 1995 ; PRESTA, 1986 ; KHANNA et al., 1981).

Alguns extratos, quando administrados em dose aguda, não apresentam efeitos que seriam esperados, de acordo com as informações populares, mas podem revelar eficácia após uso prolongado. Nesse sentido, o extrato hidroalcoólico da casca do caule da sucupira (*Bowdichia virgillioides*, K.) não apresentou efeito hipoglicemiante em ratos, após quatro horas da administração oral de uma dose de 500mg/Kg, enquanto o tratamento oral crônico, por 18, na dose de 250mg/Kg/dia, mostrou redução dos níveis de glicose plasmática de 33,5% (LEONCIO et al., 1994).

Este resultado mostra que a simulação em laboratório, com o uso crônico, pode revelar uma atividade omitida em experimento agudo.

Outra situação interessante e que poderia justificar resultados tão

diferentes, é quando no mesmo extrato existem substâncias com efeitos antagônicos. Foi observado que um extrato de *Phyllanthus sellowianus* (sarandi-branco), administrado em cães, provocou hiper ou hipoglicemia, de acordo com a condição do animal e a via de administração (REY, 1968). A mesma fonte informa que em pacientes humanos diabéticos, não foi possível detectar qualquer atividade hipoglicemiante significativa estatisticamente após ingestão da planta.

Mc Donald e Wislicki (1938) isolaram de um extrato de couve 2 frações de efeito oposto em relação ao metabolismo glicídico: uma que provoca hiperglicemia e redução do glicogênio hepático, e outra de efeito hipoglicemiante.

Costa (1975) cita um trabalho antigo para determinar a influência do envelhecimento sobre o poder hipoglicemiante de extratos vegetais de *Galega officinalis* L. (galega) e *Vicia sativa* L. (fava). Foi observado que estes extratos muito ativos, após um ano, perderam toda atividade, e passaram a produzir, ao contrário, uma hiperglicemia.

Os métodos de extração de princípios ativos influenciam, também, significativamente o resultado dos efeitos. Elisabetsky (1987) cita um estudo patrocinado em 1982 pela Central de Medicamentos (CEME) para a *Bauhinia forficata* (pata-de-vaca), no qual dois laboratórios estudaram simultaneamente esta planta. Um dos laboratórios não encontrou qualquer efeito com o extrato aquoso, mas sim com a ingestão crônica (por 45 dias) do chá; sendo este resultado confirmado posteriormente pelo primeiro laboratório.

Já o extrato hidroalcoólico de *Bauhinia monandra* apresentou efeito hipoglicemiante, após 4 horas, em ratos aloxanizados (ANJOS et al., 1994)

De todos estes resultados, fica evidente a dificuldade de chegar a uma conclusão definitiva e opinar sobre os efeitos farmacológicos de uma planta medicinal em particular, tantos são os fatores que podem interferir. Estes estudos qualitativos para fins comparativos devem ser totalmente padronizados para todas as possíveis interferências.

No caso particular de plantas hipoglicemiantes, é fundamental também que os experimentos sejam realizados sempre no mesmo horário – é citado na publicação – em face de variações circadianas da glicemia, já que a capacidade hipoglicemiante da insulina é

maior pela manhã do que à tarde em indivíduos de hábito diurno (ZIMMET et al., 1974).

PREPARAÇÕES

A utilização das plantas medicinais é feita por intermédio de diversos preparados, de acordo com o folclore, indústria ou com a investigação científica.

O uso popular geralmente emprega os chás, enquanto a indústria de fitoterápicos valoriza as tinturas. Já a pesquisa farmacológica utiliza principalmente a droga fracionada em vários extratos de diferentes solubilidades, com a finalidade de descobrir e isolar os princípios ativos.

A presença seletiva de determinadas substâncias hipoglicemiantes em frações de uma droga, apresenta algumas curiosidades. Os bulbos da cebola (*Allium cepa* L.) e as folhas verdes do chá (*Thea sinensis*) têm um componente anti-hiperglicêmico – a difenilamina – que, além de ser perdido por evaporação, é insolúvel em água, mas solúvel em ácido acético. (KARAWYA et al., 1984). Desse modo, numa salada de cebolas com vinagre, foi encontrado no solvente, 85% de difenilamina, enquanto apenas 9% permaneceram nas fatias da cebola. Com relação ao chá, esta substância só está presente nas folhas verdes. O preparo da bebida resulta na perda do princípio ativo. (KARAWYA et al., 1984)

Estes detalhes são interessantes, pois revelam que os efeitos das plantas tidas como medicinais são relativos para uma situação específica, e não ocorrem de forma generalizada como muitas vezes é divulgado em publicações populares escritas por leigos. Dessa forma, não é interessante aconselhar ao diabético tomar sopa de cebolas ou um infuso de chá para controlar sua glicemia, embora cebola e chá, em circunstâncias especiais, possam ser tidos como hipoglicemiantes.

As informações populares normalmente são consideradas adequadas quanto à segurança, embora a caracterização da eficácia possa ser mais complexa, envolvendo inúmeras indicações terapêuticas com base em outros aspectos étnicos e culturais, não sendo muitas vezes reproduzida nas simulações laboratoriais com animais de experimentação.

Como os chás são utilizados espontaneamente pela população, estudos clínicos podem ser feitos paralelamente aos ensaios farmacológicos preliminares em animais. Já a utilização de extratos preparados em laboratório, exige obrigatoria e primeiramente a realização de ensaios em animais, pois os extratos empregados podem não conter nenhum princípio ativo.

A utilização dos termos chá e extrato, embora consagrados, têm um significado um tanto impreciso. A palavra chá, tanto designa a espécie *Thea sinensis* (chá preto, chá da Índia), como refere-se, no uso popular, a qualquer produto de extração de ervas medicinais, que tem tendo como solvente a água para ser ingerido. Os textos mais antigos utilizam o termo 'tisana' para estas soluções aquosas de preparo extemporâneo, podendo ser adoçadas ou nada, e que, a meu ver, seria a palavra mais apropriada, embora não a tenha adotado neste referido capítulo.

Os chás podem resultar portanto de extrações diversas como decocção, infusão, digestão e maceração.

A decocção resulta do esgotamento da droga por cozimento com água durante algum tempo. A Farmacopéia Brasileira II (1959) recomenda 15 minutos, enquanto no preparo popular de um modo geral, este tempo não ultrapasse mais do que 5 minutos. Tecnicamente é um processo de extração no qual o solvente atinge seu ponto de ebulição, assim permanecendo nos tempos estipulados. A Farmacopéia Brasileira II especifica sua preparação em 5%:

droga em pedaços	5g
água q.s.p.	100ml

O produto resultante (decocto) deve ser espremido e filtrado, sendo o volume restante completado com água até atingir os 100ml.

Alguns decoctos de plantas hipoglicemiantes foram empregados em estudos clínicos para tratamento do diabetes para plantas como o abagerú e carqueja (BRAGANÇA, 1995 ; PRESTA, 1986). Para drogas heróicas como aconito, beladona, e outras com glicosídeos cardiotônicos como a dedaleira, a concentração é sempre menor (FARM. BRAS. II, 1959).

Este processo não é recomendado para a extração de substâncias voláteis e termolábeis. Seu preparo – como os demais tipos de chás – é para uso extemporâneo.

A infusão consiste em verter água em ebulição sobre a droga pulverizada, permanecendo a mistura em contato por tempo variável, findo o qual o chá é filtrado (infuso). Este é, inclusive, o processo mais comumente empregado no preparo das bebidas xânticas (chá, café, mate). Repare que ninguém fala ‘chá de café’ ou ‘chá de chá’, como ocorre com os chás medicinais (chá de pata-de-vaca, chá de carqueja etc.), embora chá preto e café sejam medicinais, pelo conteúdo de metilxantinas (cafeína e teofilina) e outras substâncias.

A digestão consiste em misturar as partes do vegetal ao veículo (água, no caso do ‘chá’) numa temperatura superior ao ambiente, mas sempre inferior ao seu ponto de ebulição. Esse processo equivale a deixar a droga em banho-maria por tempo estipulado.

A maceração, ao contrário do que muitos pensam, não é um processo de trituração. É a dissolução a frio, na qual se deixa a droga e o veículo em contato algum tempo, em temperatura ambiente, sendo no final, obtido o macerado ou macerato. Costa (1974) cita este processo para obter um ‘chá’ hipoglicemiante das sementes cruas de café – portanto, outro ‘chá-de-café’ –, com propriedades diferentes daquele utilizado como bebida estimulante. Também do polvilho da lobeira (fruta-do-lobo) é feito um macerado com o mesmo fim medicinal (informação popular anônima oral).

Com relação ao extrato – palavra de significado também impreciso –, a Farmacopéia Brasileira II define-o como uma preparação concentrada, obtida de drogas vegetais (ou de animais) frescas ou secas, por meio de um dissolvente apropriado, seguido de evaporação total ou parcial e ajustagem do concentrado a padrões previamente estabelecidos.

A extração pode ser feita pelos processos descritos na obtenção dos chás, e ainda por percolação (lixiviação), que consiste em fazer passar um veículo extrator várias vezes sobre uma camada da droga da qual se quer retiram os componentes ativos. É um processo útil no caso dos princípios ativos solúveis contidos na droga serem encontrados em pequenas quantidades.

De acordo com o veículo que serve para sua obtenção, podem ser aquosos, alcoólicos, hidroalcoólicos, etéricos etc. Repare portanto que o ‘chá’, na realidade, é um extrato aquoso, preparado por decocção, infusão, digestão ou maceração.

Ainda de acordo com a Farmacopéia Brasileira II, quanto à consistência, os extratos são divididos em quatro categorias:

a) extrato fluido (forma líquida)

São preparações oficinais cujo teor em princípios ativos deve ser igual ao que contém o mesmo peso da droga. Assim, por exemplo, um grama de extrato fluido contém os princípios ativos de um grama da droga.

b) extrato mole (consistência de mel espesso)

Dessecados a 105°C, perda de 15 a 20% do seu peso.

c) extrato firme ou pilular (consistência de massa pilular)

A 105°C, perda de 10-15% de seu peso em água.

d) extrato seco ou pulverulento (consistência de pó)

A 105°C não perde mais de 5% do seu peso, pois é muito higroscópico.

Em alguns casos é feita a estabilização da planta fresca com a finalidade de evitar a destruição de seus princípios ativos por ação enzimática da própria planta. Para isso, a droga fresca é submetida à influência do vapor quente de álcool que inativa as enzimas. Estes preparados são chamados de intratos. São mais estáveis e são conservados por mais tempo que os extratos (SOTO, 1951).

As tinturas são muito comuns nas formas dos fitoterápicos. Podem ser obtidas em temperatura ambiente por percolação ou maceração, tendo como solvente o álcool, a mistura hidroalcoólica e outros. Podem ser obtidas também por diluição dos extratos fluidos. As tinturas comuns (não heróicas) são preparadas com álcool de teor variável e na proporção de uma parte da droga por 5 partes de álcool (FARM. BRAS. II, 1959).

Para drogas heróicas (que têm alcalóides), a concentração deve ser menor (10%). Este tipo de tintura é sempre obtido por percolação (FARM. BRAS. II, 1959).

As tinturas obtidas de plantas frescas são chamadas de alcoolatura ou tintura-mãe. Devem ser empregadas a 50%, salvo indicação contrária. A sua cor varia do vermelho ao castanho ou verde, e apresentam o odor e o sabor das drogas de onde provém (FARM. BRAS. II, 1959). Não se confunda, entretanto, alcoolatura com alcoolato, que é obtido por destilação alcoólica na presença da droga. Os alcoolatos contêm unicamente as partes voláteis da droga, diferença básica das tinturas e alcoolaturas, que contêm,

também, partes fixas. Analogamente, por destilação aquosa são obtidos os hidrolatos (SCARTEZZINI, 1956).

O emprego de substâncias voláteis pode ser feito, também, sob a forma dos óleos essenciais (essências, óleos voláteis, miróleos), que são misturas naturais preexistentes na droga, ou então, formadas espontaneamente por reações de substâncias contidas no vegetal com a água e o ar (FARM. BRAS. II, 1959). São separáveis por arraste com vapor d'água, constituídos usualmente por terpenóides (mono- e sesquiterpenos) e/ou lignóides (alil- e propilfenóis, cumarinas) (GOTTLIEB, SALATINO, 1987). São obtidos por expressão, dissolução ou destilação à pressão ordinária ou reduzida (FARM. BRAS. II, 1959).

CONCLUSÕES

Em conclusão, são esperadas alterações de efeitos farmacológicos entre os diversos tipos de 'chás' e extratos, devido às diferenças de complexidade que cada um exibe, seja por exemplo em constituintes fixos como os extratos, ou constituintes voláteis como os hidrolatos. Portanto, para que as plantas, tidas como medicinais, possam ser plenamente aceitas por aqueles que ainda as vêem com descrença e discriminação, é preciso investir muito em pesquisa farmacológica – desde o plantio do vegetal até o produto acabado. Dessa forma, ficaria assegurado que os medicamentos obtidos contêm realmente seus princípios ativos, têm biodisponibilidade comprovada e podem ser avaliados qualitativa e quantitativamente quanto ao conteúdo, eficácia e segurança, semelhante ao padrão de qualidade que hoje é oferecido aos medicamentos de síntese.

*“E os seus frutos servirão de
sustento e as suas folhas
de remédio.”*

(Ez. 47, 12)

6 ESTUDOS ETNOFARMACOLÓGICOS COM PLANTAS MEDICINAIS E ANTIDIABÉTICAS

Fernando Cesar Ranzeiro de Bragança
e Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança

ETNOFARMACOLOGIA

Aspectos antropológicos devem ser considerados e melhor conhecidos a partir do estudo de plantas medicinais. É interessante observar que, tradicionalmente, um significativo número de pessoas, faz uso de plantas como terapêutica alternativa e complementar. Não apenas no diabetes, mas para um bom número de doenças, existe um elenco de plantas que, na sua maioria, não recebeu confirmação científica de suas ações e efeitos. Mesmo sem haver informações objetivas e seguras determinando se os vegetais são recursos eficazes, aumenta o número de pessoas submetidas a tratamentos com plantas medicinais, possivelmente de forma indiscriminada.

No exercício da Medicina, com frequência, o médico é surpreendido com perguntas acerca da eficácia de determinados vegetais, cujas indicações, nomenclatura e características apresentam variações impressionantes.

Inicialmente motivo de curiosidade, o uso de espécies botânicas, vêm sendo, ao longo dos anos, objeto de estudos e levantamentos bibliográficos. Acredita-se que boa parte das plantas empregadas com fins medicinais pode ainda não estar registrada nos compêndios de terapêutica e farmacologia, mas se encontra viva nas florestas e hortas, nos campos e jardins, conhecidas e experimentadas pela população, com suas ‘farmácias caseiras’.

A medicina caseira ou popular não contradiz a oficial, na medida em que não corresponde a uma alternativa excludente, na maioria dos casos, mas apenas atua como um reconhecido complemento terapêutico. (BRAGANÇA, F., 1995)

O estudo farmacológico de plantas pode ser dividido em: farmacologia de produtos naturais e etnofarmacologia. Enquanto a primeira abordagem usa os vegetais como objeto de estudo da farmacologia clássica, a segunda leva em consideração as informações coletadas dentro de uma determinada população, culturalmente definida (grupo étnico), usuária dos produtos (fármacos) a serem estudados. É importante estabelecer esta diferenciação, tendo em vista que “os medicamentos tradicionais já não são produtos naturais e sim artefatos humanos, isto é, uma certa espécie, preparada e ingerida de maneira específica, tem uma determinada ação terapêutica.” (ELISABETSKY, 1987, p. 687).

A partir dessa concepção, as informações etnofarmacológicas são usadas como base para o delineamento de projetos de pesquisa experimentais que objetivam o estudo das espécies enquanto fármacos. Uma breve reflexão acerca do papel desempenhado pelas formas tradicionais e indígenas do conhecimento médico (em grande parte empíricas na sua origem), na atenção à saúde, deve reconhecer a sua importância ao longo dos séculos e ainda no presente.

Nos últimos anos, o Brasil tem assistido à procura pelo ‘natural’, que pode ser observada no expressivo aumento do número de lojas especializadas em produtos naturais e na conquista de espaço nas grandes redes de supermercados. Verifica-se uma “proliferação na utilização de ervas” não apenas na culinária, mas também na forma de medicamentos. (PIRES, 1984, p. 61)

No se olvide que muchos de los conocimientos comunes de la vida cotidiana son empiricos. Puesto que la medicina tradicional se sigue ejerciendo con efectos positivos, no debería ser oficialmente reconocida, estimulada, perfeccionada e integrada en los sistemas nacionales contemporáneos de atención de salud? (LANTUM, 1982, p. 18)

Segundo Nóbrega, professor titular de Pediatria da Escola Paulista de Medicina (1995), o atendimento ambulatorial vem sendo reconhecido como importante e privilegiado para a prática de pesquisas, que devem ser incentivadas e desenvolvidas.

O ambulatório possibilita o acesso à informações que, de outra forma, não poderiam ser obtidas. (SANTOS, 1995) Constitui-se, portanto, no ambiente propício para investigação e estudo detalhado, com o objetivo de descobrir ou estabelecer fatos relativos aos recursos medicinais de origem vegetal. Por assistir a diferentes

segmentos da população, tornam-se viáveis os estudos multicêntricos, com amostras grandes e representativas, a observação de diabéticos de diversas faixas etárias, em diferentes estágios de evolução, num contato pessoal com os clientes e suas famílias, ao longo de muitos anos.

Na sua essência, as representações populares correspondem a fenômenos sociais que podem contribuir para a construção de uma realidade comum e possibilitar a comunicação. (SPINK, 1993).

Pode-se, então, compreender que o conhecimento prático - de senso comum - traz um manancial de dados para a construção do conhecimento científico. Não existe, portanto, supremacia, mas sim troca entre conhecimento científico e conhecimento prático e, nessa troca, ambos se modificam. (RANGEL, 1993, p. 9)

Frente à tarefa, que não é pequena, de estudar as representações populares do uso de plantas no tratamento do diabetes mellitus, muitas vezes se faz necessário delimitar um enfoque: o da prevenção, tratamento da hiperglicemia, dislipidemias associadas e, especialmente, o das complicações crônicas da doença. Não faz parte das pretensões deste trabalho abranger a totalidade dos seus aspectos, mas sim lembrar a sua importância e sugerir alguns caminhos.

A AUTOMEDICAÇÃO E AS PLANTAS MEDICINAIS

As causas da automedicação precisam ser melhor analisadas e discutidas. Os obstáculos enfrentados pela população para receber assistência médica, o número extraordinariamente menor de serviços de saúde em relação ao de farmácias (tornando-as geograficamente mais próximas), a fiscalização insuficiente das vendas de fármacos (que envolvem riscos na utilização, sem apresentação da receita médica), a publicidade excessiva e veiculação indiscriminada de medicamentos na mídia, entre outros fatores não menos importantes, tais como a falta de pessoal habilitado (com conhecimento adequado dos riscos de intoxicações e interações na administração de drogas) apontam para a necessidade de conscientização do problema pelos profissionais e autoridades do setor. (CAMPOS, 1985, p. 311)

Observa-se uma distinção básica entre o uso de medicamentos produzidos por laboratórios daqueles integrantes da farmacopéia

popular. Estes, mesmo quando encontram acolhida por parte da população e apresentam resultados satisfatórios (muitos possuindo, em sua composição, princípios ativos de comprovada eficácia), não fazem parte do receituário médico, salvo raras exceções. (BRAGANÇA, 1995)

Se essa diferença, entre os produtos considerados científicos e aqueles ditos ‘populares’, acompanha a ‘curva’ dos níveis socioeconômico e cultural da população, este é um aspecto relevante que deve, ser melhor demonstrado. Há fortes indícios, no entanto, de que o consumo de medicamentos e de serviços de saúde varia, de modo significativo, segundo as categorias sociais. A esse respeito, está em debate, em primeiro lugar, a questão da eficácia dos medicamentos para aumentar o nível de saúde de toda a população, medido através dos indicadores de morbidade, mortalidade e da melhoria da expectativa de vida.

Existem diferenças marcantes na forma como as pessoas da área rural e da cidade tratam a questão. O conhecimento da população da cidade sobre o assunto tende a ser muito restrito, muitas vezes limitado às informações de bulas ou propagandas de fitoterápicos e, até mesmo, do ‘pseudoraizeiro’ urbano (muitos deles, apenas vendedores ambulantes da cidade, que pouco ou nada entendem de fitoterapia). Este procedimento pode causar danos incalculáveis à saúde, pois é beneficiado pela curiosidade popular e pela falta de fiscalização sanitária sobre os produtos comercializados, muitos sem qualquer eficácia e, até mesmo, potencialmente perigosos.

Os dados estatísticos mostram que a compra de medicamentos sem receita, considerada por Boltanski (1989) um bom indicador da importância da medicina familiar, raramente corresponde a um comportamento isolado. Em todos os grupos sociais, aqueles que adquirem medicamentos, sem receita e aparentemente por iniciativa própria, compram também remédios sob prescrição e consultam os médicos. Na medida em que esse procedimento avança muito além da mera utilização de produtos fitoterápicos, traduzindo-se pela compra livre e pelo consumo descontrolado de produtos farmacêuticos, ainda assim não estaria caracterizada independência absoluta em relação à medicina oficial. Ficou comprovado que o consumo de medicamentos sem receita aumenta, praticamente, na mesma proporção, de um ano para outro, do que o consumo de produtos comprados sob prescrição médica pelos segurados sociais. “A proporção dos produtos farmacêuticos comprados sem receita

permanece relativamente estável e representa, qualquer que seja a classe social, 40% aproximadamente do consumo farmacêutico total.” (BOLTANSKI, 1989, p. 16)

Porém, se é perfeitamente possível a uma pessoa de padrão financeiro mais elevado experimentar certos produtos fitoterápicos, sabe-se como é difícil aos membros das camadas de baixa renda, ou seja, à imensa maioria da população, o acesso aos medicamentos de que necessita. (LOYOLA, 1978)

É importante compreender a função social que cumprem esses agentes. A presença histórica da medicina popular, em expansão nos grandes centros urbanos, pode representar uma alternativa às receitas médicas ‘inacessíveis’ e sinalizar para a urgência de uma nova prática dos profissionais de saúde. A eficiência da medicina não depende exclusivamente do seu progresso científico e técnico ou das iniciativas empreendidas no sentido de ampliar e elevar a qualidade dos atendimentos. Se não forem respeitados e considerados, fatores de natureza cultural podem significar obstáculos ao sucesso das ações de saúde. Neste sentido, a crença nos resultados da fitoterapia, suas representações e dimensões sociolingüísticas devem constituir objeto de reflexão na própria relação médico-paciente.

A descoberta, no território brasileiro, de plantas raras e de grande utilidade terapêutica desperta o interesse de inúmeros pesquisadores estrangeiros, que isolam e extraem os princípios ativos no exterior e registram suas patentes. “Depois, o Brasil paga royalties para ter aquele produto.” (FERNANDES, 1993, p. 26)

Na leitura de especialistas, as informações mais valiosas procederão de plantas que crescem nos países em desenvolvimento, uma vez que o uso da medicina tradicional é geralmente aceito. A descoberta de agentes eficazes provenientes da flora desses países “com o tempo se revelará economicamente benéfica” (SOEJARTO, 1978, p.18), ao passo que o necessário aperfeiçoamento de pessoal e a competência científica fortalecerão sua capacidade de pesquisa.

É oportuno ressaltar que, onde a medicina moderna se converteu no sistema dominante, a medicina tradicional “tende a persistir como segundo recurso ou como método preferido para resolver uma limitada série de problemas.” (POLUNIN, 1982, p. 21)

Os esforços de pesquisas refletem a preocupação com o tema, merecendo uma expressiva alocação de recursos e a implantação

urgente de modernos hortos de plantas medicinais, além de se proceder à sua adequada difusão científica e cultural. (RICCIERI, 1989)

O MEDICAMENTO NO CONTEXTO ATUAL

Como se não bastasse o sofrimento físico inerente à própria enfermidade, nossos doentes padecem da angústia de se sentirem inúteis, abandonados ou pesados para aqueles que amam. Outros problemas podem ser acrescentados: o alto custo do tratamento, remédios etc., justamente quando a pessoa, pela própria doença, se acha incapacitada de prover as suas necessidades normais e, sobretudo, a falência do nosso sistema de saúde.

(CNBB, 1994, p. 23)

Um mercado caracterizado por forte intervenção governamental – assim tem sido o setor farmacêutico, praticamente em todo o mundo. Isso resulta do valor do seu papel social e, principalmente, dos constantes conflitos entre empresas nacionais, estrangeiras e sistemas nacionais de saúde, sobretudo estes últimos, bastante sensíveis aos altos preços dos medicamentos.

A produção de medicamentos essenciais configura uma questão estratégica de soberania nacional, tendo em vista que a aquisição dos referidos produtos em caráter de emergência corresponde a uma série de dificuldades, sendo uma delas a de influir, diretamente, no padrão de saúde da população. Há que se considerar, por outro lado, além da indiscutível questão social, que a auto-suficiência também significa um problema econômico, pois movimenta um mercado posicionado entre os dez maiores do mundo. Assim, não parece ser possível avançar na construção de um sistema único de saúde (direito de todos e dever do Estado), que estende o próprio conceito (de saúde) a condições dignas de trabalho, moradia, bem-estar e, efetivamente, prioriza a descentralização das ações, sem que os insumos necessários a essas ações, aqui incluídos os medicamentos essenciais, façam parte de um programa de assistência farmacêutica governamental que assegure a sua inclusão na assistência adequada à saúde, como forma de melhorar as condições de vida da população. (CNBB, 1994, p. 22)

Torna-se indispensável superar a estratégia desenvolvida pelo marketing da indústria, assim como reorientar o currículo e o discurso acadêmico, em primeiro lugar para atender adequadamente às

expectativas da população, em especial a que procura os serviços públicos extra-hospitalares. Em segundo lugar, para desfazer a imagem de que o médico seria o maior responsável pelo quadro atual de consumo de medicamentos. (ALMEIDA, 1988)

Alguns dados mostram que uma grande parcela da população não tem acesso à assistência à saúde, e outra parcela, maior ainda, não tem acesso à assistência farmacêutica. O faturamento anual do setor farmacêutico no Brasil passou de cerca de US\$ 1,8 bilhão, em 1986, para mais de US\$ 3 bilhões em 1990, situando-o entre os dez maiores do mundo capitalista. Deste total, 80% foram faturados por 50 empresas estrangeiras. “Os demais 20% são divididos entre empresas nacionais, das quais as 300 menores faturam, juntas, menos de 1%.” (GONTIJO, 1994, p. 139)

Entretanto, o consumo per capita oscila em torno dos US\$ 14 anuais, nível próximo ao de países como o México e a Turquia, enquanto nos EUA e no Japão, no final da década de 80, ele era de US\$ 182 e US\$ 256, respectivamente. Mais grave ainda é a existência de um mercado consumidor com distribuição bastante concentrada, no qual 23% da população brasileira consomem 60% de toda a produção e o restante “não utiliza regularmente nenhum tipo de medicamento.” (VIANNA, 1994, p. 216) A importação de matérias-primas para o mercado governamental representava, na época, em torno de US\$ 100 milhões anuais e o seu potencial de expansão faz do Brasil um verdadeiro paraíso para as empresas multinacionais aqui implantadas. Em 1994, o faturamento da indústria farmacêutica teria sido de US\$ 4,7 bilhões. (VAITSMAN, 1995)

Vianna (1994), ao analisar o desempenho acumulado da indústria farmacêutica durante a década de 80, revela números ainda mais impressionantes, embora a taxa de crescimento do PIB tenha sido nula naquele período: “o faturamento anual do setor duplicou de valor, passando de quase US\$ 2,3 bilhões em 1982 para US\$ 5 bilhões em 1990” (1994, p. 214), enquanto as importações permaneceram na faixa de US\$ 300 a 400 milhões.

Os laboratórios oficiais apresentaram uma ociosidade média de 50% em 1993, ano em que a evolução de preços de 20 remédios considerados essenciais foi acompanhada pelo Conselho Regional de Farmácia do Rio de Janeiro. Constatou-se um aumento médio de 3.793%, enquanto a inflação do período alcançava 2.567%. (SÚMULA, 1994)

Um órgão assessor do Congresso norte-americano (OTA - Office of Technology Assessment) referiu-se, em publicação de abril de 1993, aos resultados de um estudo por ele coordenado, para examinar as bulas de drogas fabricadas por multinacionais (com sede nos Estados Unidos), que são vendidas em países em desenvolvimento. Para coleta de dados foram escolhidos quatro países, entre eles o Brasil, tendo-se comprovado que, entre 241 medicamentos estudados, dois terços apresentaram falhas “no que diz respeito às informações necessárias para o seu uso seguro e eficiente.” (KOPELMAN, 1994, p. 62) Considerando-se que a legislação norte-americana não permite a interferência do FDA (Food and Drugs Administration) na propaganda feita em outros países, “existem grandes possibilidades da ocorrência de sérios problemas de saúde, entre os quais o de tratamento ineficiente ou o risco de morte.” (KOPELMAN, 1994) A recomendação principal da comissão que estudou o problema foi tão-somente que se exigisse, para produtos produzidos naquele país, uma bula original ou sua tradução em língua “apropriada”.

A indústria farmacêutica brasileira, a partir de dezembro de 1993, deveria estar cumprindo o Decreto-Lei 793/93, que determina que a embalagem de um medicamento traga seu nome genérico em destaque maior do que o nome fantasia. Porém, nas condições atuais de regulamentação, há riscos para o paciente. Existem medicamentos que, embora possuam o mesmo sal básico, seus diversos radicais encontrados apresentam importantes diferenças farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas. É preciso um referencial cuidadoso quando se opta por medicamentos com potencialidade e toxicidade distintas. Há que se especificar as normas em relação à bula e mesmo se esta será obrigatoriamente oferecida. Há, também, que se unir forças para reduzir os custos dos medicamentos e abolir a comercialização de associações irracionais de produtos. Mas, para atingir estes objetivos, precisam ser implementadas medidas quanto à qualidade dos remédios e defendidos, em todas as instâncias, os interesses da saúde da população, além de “redobrados os esforços na educação das famílias”. (SBP, 1993, p. 1)

Outro aspecto da maior importância é o da educação farmacológica dos estudantes de medicina, odontologia, veterinária, enfermagem, nutrição etc., especialmente os três primeiros (por ser indispensável a adequada prescrição de medicamentos), “que se submetem à pletora cada vez maior de nomes de fantasia. Daí a importância dos genéricos”. (FONTELES, 1995, p. 75)

Os medicamentos alopáticos (também conhecidos cientificamente como drogas), em especial os de ação analgésica, estão de tal forma generalizados no nosso meio que chegam a ser oferecidos como troco em algumas farmácias (ou drogarias).

O sistema vigente levou o médico a um trabalho despersonalizado, desmotivando-o e conduzindo-o ao “estressante poliemplego” (ROCHA, 1994, p. 60), em busca da sobrevivência, desse modo, realiza atendimentos rápidos ‘contra o tempo’. No final, sabe-se de um médico sem nome atendendo um paciente que é um número. Desta forma, a assistência médica estatal no Brasil tem como uma de suas características marcantes produzir uma “medicina sintomática” (ROCHA, 1994) com atendimentos impessoais e superficiais. A maioria das queixas apresentadas pelos pacientes limita-se a poucos sintomas relatados, e o médico não consegue atender a todas as expectativas do cliente, que incluem a compreensão do seu problema, a consideração adequada pela sua pessoa e o interesse solidário pelo seu sofrimento, sob o respaldo do conhecimento técnico e da seriedade ética da profissão.

A indústria farmacêutica, por outro lado, monopoliza não apenas a produção industrial, mas a pesquisa e a informação sobre a maioria dos fármacos. O quadro de utilização de medicamentos é fortemente marcado pela “ideologia do novo fármaco”. Ao realizar o trabalho de marketing, mais do que responsáveis pela transmissão do conhecimento, os propagandistas aplicam uma série de técnicas ensaiadas para conseguir a atenção médica e, assim, poder repassar os aconselhamentos terapêuticos. Ao mesmo tempo em que anuncia as propriedades do seu produto, a indústria também produz saber sobre a situação alvo para a qual o fármaco se destina (posicionado na “faixa de competência” de determinados médicos), contando que uma parcela expressiva de profissionais, para se atualizar, lê as revistas e o material por ela fornecido. (ALMEIDA, 1988)

O ato de prescrever corretamente produtos naturais, contudo, não é uma tarefa simples. É preciso mais do que embasamento científico para sua administração adequada quanto à forma, qualidade, dosagem etc.

Há também que se vencer os preconceitos, tendo em vista que muitos ainda consideram a fitoterapia completamente ineficaz. Talvez nem modifiquem suas opiniões se souberem que, nos Estados Unidos, “25% de todas as receitas médicas, de 1959 a 1980,

continham extratos de plantas ou princípios ativos preparados de plantas superiores.” (ELISABETSKY, 1987, p. 697) Nem mesmo acreditem no fato de que, na França, onde esse índice se aproxima de 50%, o consumo de plantas dobrou de 1970 a 1980 e as importações foram multiplicadas por 2,5 – levando as autoridades a tomarem providências para facilitar o cultivo de plantas nativas (87% das plantas consumidas naquele país são importadas). A partir destes dados, a OMS acredita que, nos países em que o povo ainda recorre à medicina tradicional, muitas, senão a maioria das plantas usadas como remédio, exercem reais efeitos terapêuticos em razão da existência de princípios ativos. (FARNSWORTH, 1983)

A revolução produtiva, as inúmeras mudanças tecnológicas e o despertar dos regionalismos nos anos 90 foram analisados por Dreiffuss (1991, p. 126), no contexto da Nova Ordem Mundial. Para ele, a informação é a ‘grande chave’ nessa véspera de século XXI. Os países industrializados teriam interesse na Amazônia não exatamente por ela ser o “pulmão” do mundo, ou pelos riscos de suas queimadas contribuir para aumentar o efeito estufa. Cobiçariam a selva amazônica pelo que sabem nela existir: seu “banco de dados genético - o filão da indústria farmacêutica”. Há, segundo o autor, entre 5 e 30 milhões de organismos a serem ainda classificados (descritos e decodificados). O que implica que na Amazônia estaria a fonte de todo processo de criação de novos materiais; “o futuro da biotecnologia e da engenharia genética”.

Como está dividida a população brasileira em relação à assistência médica? 82.000.000 (59%) dependem da Assistência Pública; 35.000.000 (25%) dependem da Assistência Privada; e 23.000.000 (16%) são desassistidos. (CNBB, 1994, p. 23)

O sistema de saúde, gravemente enfermo, apresenta uma sintomatologia complicada, com a ausência de uma política nacional de pesquisa e desenvolvimento, produção, controle e distribuição de medicamentos e insumos que atendam às necessidades do SUS (Sistema Único de Saúde), insuficiência de cobertura assistencial, que se agrava dramaticamente nas regiões mais carentes; ênfase nas atividades curativas e hospitalares, em detrimento das preventivas, ambulatoriais e de reabilitação, constituindo um modelo assistencial inadequado às necessidades da população; sucateamento e desqualificação tecnológica e profissional da grande maioria dos serviços públicos e privados contratados pelo poder público.

Há estimativas de que 90% dos medicamentos disponíveis nas farmácias são desnecessários e que aproximadamente 70% dos prescritos são sintomáticos ou placebos. Além do uso de drogas não controladas (aquelas que fazem parte do acervo familiar, tais como analgésicos e vitaminas), virtualmente, todo jovem utiliza medicamentos (prescritos ou não). (GOMES, 1993, p. 131)

Assinala-se, por outro lado, que uma parcela representativa da população brasileira tem nas ervas medicinais sua única fonte de recursos terapêuticos. Vive em estado de pobreza ou miséria, em condições precárias de saúde e saneamento básico, agravadas por um quadro social onde poucos têm acesso à assistência médica especializada e um número cada vez menor obtém os medicamentos de que necessita. Este aspecto do uso de plantas medicinais foi muito bem delineado pelos sujeitos no estudo das representações sociais. (BRAGANÇA, F., 1995)

“É o melhor pra saúde e pro bolso, ainda mais com esse salário miserável que a gente recebe...”

“Faz bem. Tenho no quintal.”

“Prefiro não usar remédios e produtos químicos, quando possível.”

O cultivo de um pequeno número de plantas medicinais selecionadas poderia minorar a gravidade dessa situação. Na verdade, a descrição do perfil dos “excluídos” se amplia de tal forma que, neste trabalho, seria impossível dar conta de todos os tipos de angústia e exclusão que encontramos na nossa sociedade.

A ABRANGÊNCIA DO ESTUDO ETNOFARMACOLÓGICO

A utilização de plantas com fins medicinais vem constituindo “um vasto campo de pesquisas que fornecerão importantes subsídios geradores de mudanças” (BEVILÁQUA, 1985), na sistematização da assistência e do ensino da saúde, que deverão refletir na identificação e no preparo de plantas medicinais valiosas, além do seu uso apropriado quanto à dosagem, indicações, limitações e riscos de utilização.

Foi recomendada, na Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde em Alma Ata, cidade onde foi realizado o

evento, (1978), a incorporação dos remédios tradicionais de eficiência comprovada, tendo em vista a familiaridade e afinidade dos sistemas médicos populares, a eficácia de inúmeros processos populares de cura e o fato de que a medicina tradicional, além de integrar a cultura do povo, é considerada mais acessível.

Naquele mesmo ano, a Organização das Nações Unidas, através do Setor de Desenvolvimento Industrial, realizou um encontro em Lucknow, Índia, com a finalidade de discutir a produção de drogas extraídas de plantas medicinais. Uma das conclusões foi dirigida aos governantes e autoridades responsáveis pela saúde pública dos países pobres, no sentido de “que estimulassem a pesquisa com plantas e orientassem a população no uso de plantas medicinais nativas.” (OCCHIONI, p. 200).

Cerca de 80% da população da Terra não têm condições financeiras para comprar remédios. No Brasil, estima-se que 60% dos habitantes recorrem às plantas medicinais, principalmente por falta de recursos. Sétimo mercado mundial de produtos farmacêuticos, 60% dos remédios são consumidos por apenas 23% da população. (VAITSMAN, 1995) O trabalhador procura atendimento na unidade de saúde, onde raramente encontra os remédios de que necessita. Vai à farmácia, mas não tem como comprá-los. Estariam as pessoas recorrendo integralmente à fitoterapia se dispusessem de todos os medicamentos essenciais?

A expectativa é de que elementos obtidos nos estudos etnofarmacológicos possam servir a outras investigações mais abrangentes e fecundas. O estudo das relações entre um campo de procedimentos científicos e as práticas sociais a ele relacionadas tem sido empreendido por um número crescente de “disciplinas vizinhas, mas distintas”. (AYRES, 1995, p. 85)

Quase uma necessidade hoje, o diálogo e as interseções entre essas disciplinas não possuem limites. A diversidade de concepções justificariam a busca de um desenho muito mais amplo, pelo alcance dos sujeitos, situações, perspectivas de análise, relações e variáveis, segundo grupos e circunstâncias das representações em medicina popular. (RANGEL, 1993)

A importância social das plantas medicinais tem sido abordada pela Organização Mundial da Saúde, especialmente a partir de 1978, quando publicou uma resolução determinando a criação de um programa mundial para avaliar as espécies vegetais utilizadas

na medicina popular, com a finalidade de estimular sua utilização. (MPAS, 1982)

Evidencia-se a possibilidade do saber oficial e das leis da sociedade conciliarem-se com a cultura popular. Conhecendo-a muito pouco, e insensível às diferentes expressões dessa cultura, o Estado deixa de perceber as contribuições específicas por elas trazidas, a partir de suas experiências concretas. (OLIVEIRA, 1991)

Em vez de se excluírem, parecem complementares: a prática médica oficial (recurso ao médico, observação de seus conselhos e prescrições) e a da medicina tradicional. Esta, livre de improvisações, tende a se conter no interior de fronteiras estritamente delimitadas, obedecendo a normas que definem os meios terapêuticos que ela pode ou deve empregar.

Acompanhando pacientes, é possível encontrar expressões representativas, que justificam o porquê do emprego de plantas medicinais:

“Por tradição (familiar) e porque confio, mesmo!”

“Prefiro tentar os remédios naturais antes dos outros.”

“São passadas de geração para geração (que eu me entenda, desde a minha bisavó), com bons resultados.”

“Sempre ouvi dizerem que é muito bom.”

“Surte efeito melhor que essa água com açúcar que é o remédio por aí.”

Pouco modificada na sua essência, a medicina natural sobreviveu, pela tradição e pelo folclore, transmitindo-se de geração a geração. Esses conhecimentos foram produzidos através de uma constante observação da natureza assim como por influência de indígenas, escravos e imigrantes. Por razões históricas e geopolíticas, portanto, e pela extensa área verde que ainda sobrevive, a população brasileira representa uma das mais ricas fontes do saber fitoterápico e de novos medicamentos para a Medicina do futuro.

A questão do aproveitamento humano do conhecimento ainda não foi resolvida, nem pelos computadores, visto que os seres humanos produzem um imenso volume de conhecimentos, exigindo muitas vezes uma reformulação dos antigos. A sociedade civil tem instrumentos poderosos para divulgar informações que a instruem, esclarecem e também influenciam. À medida que um maior número de pessoas tem acesso a informações melhores e

mais diversificadas, elas enriquecem seu quadro de referências e podem fazer comparações mais conscientes. “Poderão, enfim, se tornar pessoas mais críticas, mais exigentes. E formarão um público que será capaz de democratizar o direito à informação.” (KONDER, 1992, p. 6)

A persistência da medicina popular em grandes centros urbanos, no entender de Loyola (1978, p. 228), demonstra que ela não é fruto exclusivamente do isolamento geográfico e da falta de atenção médica. Além de uma alternativa possível às longas filas dos serviços públicos de saúde e “às receitas inacessíveis dos médicos oficiais”, ela representa “uma reação a esta prática autoritária da ‘medicina científica’.”

A princípio, uma das aplicações mais diretas deste livro dar-se-á nos setores de Fitoterapia, como os que vêm sendo implantados nos serviços de saúde pública, bem como poderá ajudar a situar os diversos profissionais ligados às plantas medicinais assim como atender ao desafio de tratar o diabetes mellitus (botânicos, enfermeiros, farmacêuticos, médicos) e àqueles que têm demonstrado interesse em adquirir um conhecimento mais aprofundado acerca das plantas e ervas utilizadas por seus pacientes.

Há possibilidade de se abrirem novos caminhos e aplicar, na prática, o conhecimento crítico sobre a administração de produtos naturais no diabetes mellitus. Os autores acreditam que no presente trabalho seja de fato inovador no propósito, ainda preliminar, de reunir esforços dos diversos ramos da ciência, de congregar os estudos de plantas ligados a uma enfermidade em particular.

Seriam economizados muitos recursos se não se discriminasse a experiência e os conhecimentos dos chamados raizeiros tradicionais. Assim, o primeiro passo consistiria em efetuar-se estudos etnobotânicos detalhados, através dos quais se registrariam as partes precisas, as estações do ano e a idade em que as plantas devem ser coletadas, assim como a maneira adequada de proceder quanto ao seu preparo e uso. O segundo passo deveria consistir em selecionar, dentre as várias centenas de ervas disponíveis, um pequeno número das mais promissoras, com o objetivo de estudá-las e pesquisá-las com intensidade, além de estabelecer-se a dose eficaz inócua e descartar as ervas potencialmente perigosas. Poderiam, finalmente, ser elaborados manuais ilustrados sobre o cultivo e a utilização de plantas aprovadas; treinados agentes de atenção primária à saúde e criadas hortas de ervas medicinais.

(CHEN, 1982)

Um valioso estudo sobre os métodos interdisciplinares para o trabalho de campo com a etnofarmacologia foi apresentado por Frank Lipp (1989), do Departamento de Antropologia da New School for Social Research de Nova Iorque.

Numa consulta à população, poderão ser obtidas informações de grande interesse científico. Algumas, especialmente, podem possibilitar a abertura de novas frentes de pesquisa sobre agentes hipoglicemiantes e terapêuticos, por mecanismos diversos. Outras, podem alertar quanto aos riscos inerentes ao consumo de chás e plantas. Vale recordar o depoimento de um paciente, usuário de chás repassando o ensinamento de que “carqueja demais pode fazer mal p’ra vista”.

É certo que há muito ainda a ser triado, mas os estudos etnofarmacológicos, a análise criteriosa do dito popular sobre o diabetes, pode contribuir para a medicina ocidental de diversas formas. De um lado, ajudar a trazer aos núcleos de pesquisa o interesse público corrente sobre os remédios da flora dentro de uma perspectiva científica. (SMET,1989) Deste modo, expressões populares justificando o uso de plantas – como; por exemplo, “por não ter efeitos colaterais” e “porque é mais puro, isto é, sem química” evidenciam a necessidade de esclarecimento de boa parcela dos pacientes que desconhecem imensa quantidade de agentes químicos existentes em vegetais. Por outro lado, poderão servir como instrumento para a descoberta de novas drogas.

Em todo o mundo, inúmeras publicações compilam nomes de plantas e ervas medicinais usadas para ‘tratar’ o DM, embora muitas ainda aguardam confirmação científica para o que popularmente se recomenda através de sucessivas gerações. Destacam-se os trabalhos no Egito (SHARAF,1963), Espanha (IVORRA,1989), Israel (YANIV,1987), Jamaica (MORRISON,1982), países da África (BEVER,1980), Índia (ALAM,1990), Guatemala (CÁCERES,1983), México (PÉREZ,1984), Paquistão (RAHMAN,1989), Inglaterra (BAILEY,1989). Alam et al. (1990), na região rural da Índia, onde é expressiva a utilização da fitoterapia, encontraram um grande número de plantas, pertencentes a diversas famílias, sendo possível caracterizar que o seu preparo e administração dá-se de forma muito variada. Também na Índia, Atique et. al. (1985), identificaram a forma de emprego dos frutos da *Annona squamosa* L. (“custard apple”) e da *Piper nigrum* L. (pimenta negra) suge-

rindo estudos farmacológicos complementares.

No Brasil, são poucos os estudos do gênero, como o realizado por Martins (1989), no Amazonas; Coimbra-Teixeira et al. (1992), no Rio Grande do Sul; Annichino et al. (1986), em São Paulo; Hirschmann et al. (1990), em Minas Gerais e Sampaio et al. (1974) e Braga (1984), na Região Nordeste. Não foi encontrada alguma referência que tratasse especificamente das plantas empregadas no estado do Rio de Janeiro.

Motivados por estas considerações, elaboramos um questionário para o levantamento das plantas consideradas úteis no tratamento do diabetes mellitus em nosso meio. Ele visa obter respostas para perguntas como:

Quais são as mais usadas no Estado do Rio de Janeiro?

Como são obtidas, coletadas, preparadas e ingeridas?

Qual a concentração ideal?

Qual a frequência de uso, posologia?

Quais os princípios ativos, ações farmacológicas, efeitos tóxicos?

Que resultados terapêuticos e reações adversas são observados pela população?

Despertariam interesse um melhor conhecimento dos recursos fitoterápicos regionais, bem como as orientações sobre a parte empregada, modo de preparo e administração aos pacientes, dentre outras informações relevantes, o que é um trabalho a que se destina a etnofarmacologia. Por este motivo, foi criado o Laboratório de Etnofarmacologia e Produtos Naturais, ligado ao Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense, onde iniciamos a coleta de dados referentes às plantas antidiabéticas do Estado do Rio de Janeiro. Os resultados deste levantamento etnofarmacológico serão úteis para a definição de prioridades e estratégias da pesquisa científica sobre o papel das plantas no diabetes.

Os autores acreditam que devem ser tomadas medidas governamentais no sentido de amparar, com recursos humanos, materiais e financiamentos, o desenvolvimento dos vários núcleos de pesquisas de produtos naturais para o estudo de nossa flora.

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE - INSTITUTO BIOMÉDICO
LABORATÓRIO de ETNOFARMACOLOGIA E PRODUTOS NATURAIS
PLANTAS ÚTEIS no TRATAMENTO do DIABETES MELLITUS
ESTUDO ETNOFARMACOLÓGICO

I - IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

1 - nome: _____ 2 - pront: _____
3 - nasc.: ____/____/____ 4 - naturalidade: _____
5 - end.: _____
6 - escol: analfabeto (), 1º grau (), 2º (), superior () 7 - tel.: _____

II - TRATAMENTO do DIABETES:

1 - tempo de diagnóstico (anos): _____; 2 - tempo de tratamento: _____;
3 - história de diabetes na família? N (), S (); Quem? _____
4 - como trata? Só dieta (); dieta + medicação (); dieta + planta (); dieta+insulina (); outro; _____
5 - quem orienta a dieta: ninguém (), nutricionista (), médico ();
6 - medicamento HO em uso: nome: _____, nº de comp. vezes/dia: _____;
7 - apresentou algum efeito colateral? S () N () qual(is)? _____;
8 - Como usa insulina? tipo _____ vezes/dia _____ dose diária _____
9 - Usou HO antes da insulina? S () N () Qual(is)? _____
10 - Qual método utilizado para monitorização domiciliar? glicosúria () glicemia () Nenhum () Ambos ()
11 - Qual a frequência de intervalo entre as consultas? _____ meses
12 - acredita no benefício das plantas no diabetes? S (), N ();

III - SOBRE AS PLANTAS MEDICINAIS:

1 - usa plantas no tratamento do diabetes? S (), N ();
2 - quais plantas ouviu dizer que seriam úteis? _____;
Quais já utilizou? _____;
3 - Com que finalidade as emprega? baixar a glicose (), adoçante (), melhorar complicações (), outros _____
4 - quantas utiliza habitualmente? uma (), duas (), três ou mais (); nenhuma ();
5 - há quanto tempo faz uso de plantas para este fim (anos)? _____
6 - quem recomendou? parentes (), amigo (), curandeiro (), leitura (), atendente de farmácia (), médico (), outro _____
7 - o uso das plantas medicinais pode trazer algum risco? S () N ();
8 - foi alertado para esta possibilidade? S () N (); Quem orientou? _____;
9 - seu médico sabe que utiliza plantas? S () N ();
10 - a opinião do médico? contra (), aprova (), indiferente ();
11 - gostaria de colaborar num estudo sobre plantas antidiabéticas? S () N ();
12 - em quais etapas? coleta da planta (), usando a planta (), outro _____;

IV - COMO USA PLANTAS NO DIABETES:

1 - frequência (dias/semana): a. todo dia, b. dias alternados, c. eventual, d. outro _____;
2 - como obtém: a. cultiva, b. colhe, c. ganha, d. farmácia, e. feira, f. outro _____
3 - parte usada: a. toda, b. folha, c. caule, d. raiz, e. casca, f. fruto, g. semente, h. outro _____;
4 - como está na hora do uso? a. seca, b. fresca, c. misturada, d. pronta, e. outro _____;
5 - maneira de usar: a. infusão (chá), b. decoração (cozinha), c. mistura à comida, d. extrato (gotas), e. garrafada, f. triturada, g. outro _____
6 - quantidade empregada/dia? _____
7 - frequência de uso (vezes/dia)? a. 1x (), b. 2-3x (), c. toda hora (), d. outro _____;
8 - horário (relação com refeições)? a. antes (), b. durante () c. depois () d. indiferente ();
9 - obteve resultado? (S/N) verificou com exame? S () N ()
10 - outros usos medicinais / indicações da planta: (use o verso, se necessário)
11 - conhece efeitos colaterais desta planta? Quais?

*“Nenhum país do mundo
abriga uma flora tão rica e
variada como o Brasil.”*

Friedrich Tobler

7 PLANTAS BRASILEIRAS USADAS NO TRATAMENTO DO DIABETES

Luiz Antonio Ranzeiro

No Brasil, existe um grande número de plantas utilizadas para o tratamento do diabetes mellitus. No entanto, a maioria, senão a totalidade destas fontes, não descreve a posologia a ser empregada, o mecanismo de ação ou os efeitos adversos. São apenas citações do emprego de ervas em algumas regiões do país e no exterior. Muitas destas referências não informam sequer a metodologia utilizada para a coleta de dados.

Neste capítulo, são apresentados resumos dos trabalhos realizados com as nossas plantas antidiabéticas, assim como o que dizem os livros de Fitoterapia sobre o tema. Preocupava-me abordar o tema de forma mais ampla, não deixando de citar qualquer estudo. Curioso é que fui encontrar consolo ao consultar uma das primeiras e mais consagradas referências sobre Fitoterapia no Brasil, o livro de Meira Penna de 1921:

Não obstante incompleto, prestará este trabalho grande serviço, se dos mestres, conhecedores dos thesouros que se ocultam na rica flora brasileira, vierem depois obras de fôlego (PENNA, 1921)

Em 1931, Pio Corrêa publicou um longo estudo sobre as plantas medicinais no Brasil, ainda hoje considerada uma obra de referência, um verdadeiro “Dicionário de plantas úteis” (1984).

Estão relacionadas, a seguir, algumas plantas referidas no Brasil como úteis no diabetes mellitus, sendo destacadas em negrito as mais comuns e/ou sobre as quais foram encontrados estudos científicos:

abageru	erva-de-são-joão	nogueira
agrião	erva-pombinha	pata-de-vaca
alcaçuz	estévia	pau-d'arco
alho	eucalipto	pau-tenente
barbatimão	galega	pedra-hume-caá
bardana	gerânio	quixaba
bríônia-branca	ginseng	romã
café	graviola	sacaca
cajueiro	ipecacuanha-branca	saião
cambucá	jaborandi	sálvia
canafístula	jambo	soja
carambola	jambolão	sucupira
carqueja	jambo-vermelho	umbauba
cebola	jucá (pau-ferro)	urtiga
centáurea	jucareúba	valeriana
centeio	linho	vara-de-ouro
damiana	melão-de-são-caetano	vassourinha
dente-de-leão	mirtilo	vinca-rosa

É da autoria de Almeida Costa (1975, 1977) uma revisão sobre aspectos botânicos e fitoquímicos do *Anacardium occidentale* (**cajueiro**), *Bauhinia forficata* (**pata-de-vaca**), *Chrysobalanus icaco* (**abageru**), *Croton cajucara* (**sacaca**) e *Myrcia sphaerocarpa* (**pedra-hume-caá**).

O *Anacardium occidentale* parece ter sido uma das primeiras a ser estudada cientificamente. Segundo Costa (1975, 1977), sobre essa planta existem diversos trabalhos mas a primeira confirmação experimental do efeito hipoglicemiante é atribuída a Arduíno e Soares. (ARDUÍNO, 1951)

Arduíno (1951, p. 307) realizou um ensaio clínico agudo com 2 grupos de voluntários, 1 de 5 pacientes internados “portadores de doenças que não afetam o metabolismo dos hidratos de carbono” e o outro de 5 estudantes de Medicina “aparentemente normais”. Foi oferecida uma dieta padrão, incluindo leite, pão, 20g de açúcar e café ad libitum. Foram colhidas 5 amostras de sangue, sendo: em jejum, 30, 90, 150 e 210min após o desjejum. No segundo dia,

os voluntários tomaram 80 gotas de tintura de casca de cajueiro, produzido pela “Flora Medicinal”, quinze minutos antes de repetir a curva glicêmica nas condições já descritas.

No grupo de estudantes, a curva glicêmica basal foi realizada após a ingestão de 100g de glicose, por VO, e coleta de sangue nos tempos 0, 60, 120 e 180min. No segundo dia, repetiram a curva, sendo que, 20min antes da administração de glicose, os pacientes fizeram uso de “uma cápsula amilácea contendo 0,10g de extrato seco de casca de cajueiro”. Os resultados mostram uma queda máxima nos tempos 60 e 90min, que perdurou por 3 horas e meia.

Baseados no uso popular de plantas do Nordeste, Sampaio e col. (1974), da Universidade Federal do Ceará, realizaram estudos farmacológicos pré-clínicos com 15 espécies consideradas anti-diabéticas.

O grupo adotou o seguinte protocolo: 1º) coleta do material e colocação da planta em estufa por 30min (estabilização); 2º) secagem ao ar livre ambiente. O material seco e triturado (12,5g) foi extraído com água a 90°C, por 3 vezes consecutivas, sendo os extratos reunidos e concentrados até 50ml (0,25g da planta por mililitro).

Os estudos farmacológicos compararam alguns extratos vegetais (500mg/kg) entre si e com a clorpropamida (100mg/kg) administrados a ratos albinos machos (de 150-250 g). Os autores concluíram que apenas a *Annona muricata* (**graviola**) e a *Pithecellobium multiflorum* (**canafístula**) demonstraram efeito hipoglicemiante, sendo a primeira ainda mais potente que a clorpropamida e a *Pithecellobium multiflorum* nas doses empregadas. Dentre as demais plantas estudadas, estavam a *Averhoa carambola* Lin. (**carambola**), *Caesalpinia ferrea* Mart. (**jucá**), a *Persea americana* (**abacate**) e a *Psidium guajava* Lin. (**goiaba**).

O efeito hipoglicemiante da estévia, *Stevia rebaudiana* Bertoni, foi estudado por Schmeling et al. (1977) em coelhos aloxanizados. Foram usados 18 animais da raça Chinchila, divididos em 3 grupos de 6, sendo diabéticos (com o uso do aloxano) e normais recebendo o decocto e um grupo controle de animais normais. O extrato foi preparado na proporção de 100g de folhas moídas, secas ao sol, em 1,5l de água em cozimento, durante 10 minutos. Obteve-se, também, amostras seriadas de sangue para glicemia nos tempos basal, 30min, 60min e 90min. Não foram encontrados efeitos hipoglicemiantes, ou colaterais, nos animais normais.

Os animais diabéticos mostraram uma queda mais acentuada da glicemia após 60 minutos.

O efeito do extrato aquoso das folhas da *Stevia rebaudiana* Bertoni sobre o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) foi investigado por Curi et al. (1986), em 16 voluntários normais. O extrato a 5% foi administrado a intervalos regulares de 6 horas por 3 dias. O TOTG foi realizado antes e após o uso da planta. Um segundo grupo, de 6 voluntários normais que ingeriram uma solução aquosa de arabinose, foi também estudado para eliminar possível efeito do stress. O extrato da estévia aumentou a tolerância à glicose e diminuiu os níveis plasmáticos de glicose, durante o teste e após o jejum noturno em todos os voluntários.

Almeida e Agra (1986) relacionaram 68 plantas antidiabéticas brasileiras, apontando nome científico e vulgar (12 dos quais não identificados), a parte usada, e elaboraram um estudo experimental com os 4 vegetais mais comuns da Paraíba. Foram elas, com o nome popular, parte da planta e tipo de extrato utilizado: *Bauhinia forficata* Link (mororó ou **pata-de-vaca**, folhas, extrato etanólico); *Bumelia sartorum* Mart. (**quixaba**, casca do caule, extrato etanólico); *Caesalpinia ferrea* Mart. (**jucá** ou pau-ferro, casca do caule, extrato etanólico) e *Licania rigida* B. (**oiticica**, casca do caule e folhas, extrato aquoso).

No experimento, foram empregados ratos albinos Wistar normais, (10 animais para cada planta), de ambos os sexos. Os extratos, etanólico ou aquoso (decocto), foram administrados por via oral em dose única de 1mg/kg. Nestas condições, apenas a *Bumelia sartorum* apresentou ação significativa sobre a glicemia, com queda de 24%, comparada com o grupo controle tratado com soro fisiológico (salina a 0,9%). Os autores não descartam a possibilidade de obter-se efeito hipoglicemiante com as outras 3 plantas em condições distintas às utilizadas. (Almeida, 1986)

A *Bumelia sartorum* vem sendo objeto de estudos mais amplos, envolvendo ensaios pré-clínicos, toxicológicos e clínicos. O efeito hipoglicemiante do princípio ativo, o **ácido bássico** (Naik, 1991), foi comprovado em camundongos, utilizando-se extratos etanólico e aquoso, administrados por VO e IP em concentrações variadas. Foi registrada a ocorrência de diferentes resultados conforme a idade da planta e o tipo de solo. (MODESTO FILHO, 1986, 1988, 1989)

No ensaio clínico com a **quixaba**, 30 diabéticos recém-diagnosticados foram divididos em 3 grupos de 10, onde o primeiro recebeu placebo, o segundo, um comprimido com 370mg do extrato etanólico e, o terceiro, a dosagem de 740mg, para a avaliação da curva glicêmica de 5 horas. As mesmas substâncias foram dadas a um grupo de indivíduos duas horas antes da realização de um TOTG, com coleta de sangue nos tempos 0, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos. Calculou-se média e desvio-padrão, e a análise estatística foi feita com o teste de student. Os autores observaram efeito hipoglicemiante dose-dependente, mas não consideram os dados da pesquisa suficientes para assegurar seu emprego pela população. (MODESTO FILHO, 1990)

Sobre a **pata-de-vaca**, *Bauhinia forficata*, os animais, usando o extrato aquoso (decocto) nas doses de 500 e 1.000mg/kg, não sofreram alteração significativa na glicemia e não houve comportamento anormal ou atividade tóxica até a dose de 3.000mg/kg de peso. Paralelamente, Modesto-Filho et al. ofereceram o chá das folhas da *B. forficata*, em doses que variaram de 0,5 a 1 grama/dia, a 4 voluntários diabéticos. Embora sem efeitos tóxicos evidentes, a planta mostrou-se ineficaz sobre a glicemia nas condições empregadas. (MODESTO FILHO, 1988, 1989)

O extrato hidroalcoólico (EHA) das folhas de uma outra espécie do mesmo gênero, também conhecida como **pata-de-vaca** – a *Bauhinia monandra* Kurz –, foi administrado a ratos diabéticos divididos em dois grupos (com aloxano 150mg/kg, via IP). Anjos et al., (1994), do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco, compararam o efeito hipoglicemiante do EHA (500mg/kg, VO) com insulina (20UI/kg IP) e solução salina (grupo controle) em 3 grupos de 6 animais. Colhidas glicemias horárias, observou-se no quarto e último tempo um efeito mais proeminente da *B. monandra* em relação à insulina.

Num estudo seguinte, o EHA foi administrado a ratos normais e diabéticos divididos em dois grupos, controle e diabéticos (pelo aloxano). Observados os parâmetros: glicemia, água ingerida e volume urinário, os pesquisadores. Anjos et al. (1995) observaram queda significativa nos níveis glicêmicos em ambos os grupos (16% nos normais), sendo mais proeminente dentre os aloxanizados. Os animais diabéticos, no entanto, não sofreram alteração nos demais parâmetros.

Sob o patrocínio da CEME, Russo et al.(1990), da disciplina de

Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina, realizaram ensaios clínicos duplo-cegos, com a *Bauhinia forficata* e a *Myrcia uniflora* (**pedra-hume-caá**) administrando-as a voluntários diabéticos e normais (identificados por TOTG). As folhas foram trituradas e acondicionadas em pacotes individuais de 1g e preparados por infusão (chá). Não foi detalhado o tempo de fervura ou de contato das folhas com a água. Na primeira etapa – ensaio agudo – foi administrado o chá (1g) e foram obtidas amostras de sangue durante 4 horas. No estudo do efeito crônico (6 semanas), os indivíduos fizeram uso diário de 3g do chá.

A pesquisa foi organizada de maneira que, na primeira fase do ensaio duplo cego, a metade dos diabéticos recebeu o chá preparado com 1g das folhas, enquanto a outra metade tomava o chá placebo, com a *Imperata brasiliensis* (sapê). O sangue foi colhido após jejum noturno para dosagens de glicose, insulina e testes laboratoriais de rotina. Após o desjejum e a ingestão de uma infusão com 1g das folhas, foram obtidas para medição da insulina e glicose amostras seriadas de sangue (1, 2, 3 e 4 horas). Após o almoço, foi ingerido outro copo de chá com 1g das folhas e novamente foram colhidas amostras 2 horas após (6 horas após o primeiro chá).

Numa segunda fase – a de avaliação do efeito crônico –, as plantas foram administradas às principais refeições, 3 vezes ao dia, durante 8 semanas, sendo determinadas glicemia e insulinemia a cada 2 semanas. Nesta ocasião, os grupos (diabéticos e normais) se revezavam na planta utilizada (placebo vs. medicinal). A HbA1c foi dosada após 8 semanas de tratamento, bem como a revisão de bilirrubinas, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, proteínas totais, albumina, amilase, sódio, potássio, uréia, creatinina, colesterol, triglicerídeos e hemograma completo.

No estudo da *Bauhinia forficata*, fornecido pelo Departamento de Farmacologia do Centro de Ciências da Saúde da UFRJ, foram observados 10 indivíduos (apenas um homem), normais ao TOTG, com idades entre 22 e 28 anos (média de 24 anos). O grupo diabético era composto de 16 pacientes do tipo II (2 homens e 14 mulheres), com idade entre 40 e 67 anos (média de 58) e com 1 a 11 anos de doença (média 5 anos). Doze pacientes estavam com a glicemia compensada apenas com dieta e quatro necessitavam de HO.

Dos testes com a *Myrcia uniflora* participaram 10 indivíduos nor-

mais, sendo 6 homens e 4 mulheres, com idade entre 21 e 27 anos (média de 24 anos), com TOTG normal. O grupo de diabéticos era composto de 18 pacientes tipo II, 5 homens e 13 mulheres, com idade entre 39 e 71 anos (média 56), com 2 a 9 anos de doença (média de 5 anos). Deste número, 13 pacientes estavam com a glicemia controlada apenas com dieta e cinco usando HO. A *M. uniflora* foi coletada pelo Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Pará.

Os autores observaram uma redução dos níveis de insulinemia no grupo diabético após a *M. uniflora*, e sugerem que a mesma decorra da diminuição da absorção de alimentos ou do aumento da sensibilidade do receptor à insulina. Os níveis de fosfatase alcalina mostraram-se elevados nos indivíduos normais após a *M. uniflora* e o placebo, mas não foram vistos no grupo de pacientes diabéticos.

Os efeitos provocados antes e após o uso de cada planta foram analisados pelo método de Wilcoxon, enquanto os resultados dos grupos normais e diabéticos foram comparados pelo teste de Mann-Whitney. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na glicemia e insulinemia, entre os grupos normais e diabéticos que receberam *M. uniflora* e *B. forficata*, quando comparados entre si e com o placebo (*Imperata brasiliensis*). (Russo, 1990)

Curiosamente, embora experimentos pré-clínicos e clínicos recentes não confirmem o efeito hipoglicemiante, a **pata-de-vaca** continua sendo uma das mais usadas pela população e, em 1929, no 10º Congresso Médico no Rio de Janeiro, Carmela Juliani (1942) demonstrou resultados satisfatórios nos experimentos com cães e coelhos submetidos à “hiperglicemia adrenalínica” e à extirpação de 2/3 do pâncreas. Os resultados animadores levaram à fabricação do comprimido “bauintrato”. Outros autores também descrevem o efeito hipoglicemiante da *Bauhinia forficata*, como Almeida Costa (1942) e Caricati-Neto (1985).

Coimbra-Teixeira et al. (1992) fizeram uma investigação etnofarmacológica com pacientes diabéticos dos hospitais filiados à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para identificar as plantas mais utilizadas, a forma de obtenção, preparo e uso, constatando que o **jambolão** é utilizado pela maioria dos pacientes. Amostras foram levadas ao Departamento de Botânica que reconheceu duas espécies: a *Syzygium cumini* e a *Syzygium jambos*. L. Skeels e a *S. jambos* L. Alst.

No questionário, respondido por 100 diabéticos do tipo I ou II, houve a preocupação com a coleta de dados como: tipo e parte da planta usada; número, tipo e grau de hidratação das folhas usadas (seca e/ou fresca; estação e meio de obtenção; forma de preparo – por infusão ou decocção), tipo de conservação e temperatura do chá, assim como a dosagem empregada. Os resultados mostraram que 72 pacientes utilizavam o **jambolão**, predominando o uso do chá na diluição média estimada de 2,5g/litro (0,2-6,9g) uma vez ao dia, paralelamente ao uso de insulina, hipoglicemiantes orais e/ou outros chás. Observou-se que o *S. cumini* é mais comumente preparado por infusão, enquanto o *S. jambos*, por decocção, com folhas secas e/ou frescas, sendo consumido como substitutos da água.

Após a pesquisa popular, um estudo clínico com voluntários normais usou a decocção de 2,5g de folhas do *S. cumini* por litro de água. Embora não tenham encontrado efeito hipoglicemiante, Teixeira et al. (1992) acreditam que o mesmo possa vir a ocorrer com o uso crônico.

Dentre as pesquisas com plantas antidiabéticas no Brasil, merecem ainda destaque as teses de Mestrado de Úrsula Grüne (1979) e Denir Nogueira (1984), respectivamente, sobre as folhas da *Myrcia multiflora* (**pedra-hume-caá**), e o epicarpo (casca do fruto) da *Punica granatum* (**romã**). Utilizadas em experimentos farmacológicos pré-clínicos, ambas foram capazes de inibir a absorção intestinal de glicose em animais.

A pedra-hume-caá (*Myrcia multiflora* Lam., antes chamada de *M. sphaerocarpa* ou *Eugenia multiflora*) foi submetida a um estudo químico e pré-clínico. A parte ativa da planta está nas folhas, da qual se obteve um extrato aquoso. O experimento isolou inúmeros componentes no extrato, como taninos, aminoácidos e açúcares, mas o princípio ativo antidiabético da planta é uma glicoproteína. Grüne (1979) observou semelhança nos seus resultados, com a *M. multiflora*, e os encontrados com algas verdes do gênero *Volvox*.

Os glicopeptídeos isolados da planta, com peso molecular em torno de 700 daltons, mostraram-se inibidores da absorção intestinal de glicose no intestino de ratos. Os animais, com peso de 120 a 160g, foram deixados em jejum durante 20 a 24 horas e, depois, anestesiados com pentobarbital sódico (30mg/kg do animal), por via IP, para evitar que a manipulação do animal provocasse reações adrenérgicas do stress. A seguir, foi feita uma perfusão com soro fisiológico em um segmento intestinal de 20cm, para eliminar os

detritos do barbitúrico. Os resultados da absorção intestinal obtidos após o uso da *M. sphaerocarpa* foram comparados com uma curva padrão de absorção apenas com o pentobarbital. (GRÜNE, 1979)

Outra espécie conhecida como pedra-hume-caá –, a *Myrcia citrifolia* –, mostrou efeito hipoglicemiante no estudo de Arruda (1978).

O extrato alcoólico do epicarpo da **romã** – *Punica granatum* L. – causou hipoglicemia dose-dependente, com efeito máximo cerca de 4 a 6 horas após a administração IP do extrato. Visando a avaliar o possível mecanismo de ação do epicarpo da romã, foi utilizado o propranolol, beta antagonista inespecífico, anulando os efeitos da glicose administrada EV para obter hiperglicemia sobre os receptores beta. O propranolol agrava a hiperglicemia, provavelmente por inibir a liberação de insulina. O extrato etanólico foi usado na dose de 100mg/kg de peso corporal IP 4 horas antes da administração EV de glicose. Foram empregadas ainda: glicose hipertônica a 25% (na dose de 2,5g/kg de peso, obtendo glicemias da ordem de 400mg/dl, que duram cerca de 60-80 minutos); propranolol (IP, na dose de 10mg/kg, 30 minutos antes da glicose), camundongos albinos machos (com cerca de 20g, mantido com água ad libitum, mas em jejum no dia do experimento).

Foram usados 4 grupos de animais, cada qual com 10 camundongos: grupo I, controle, recebendo apenas glicose; grupo II, recebendo o extrato da romã além da glicose; grupo III, com propranolol mais glicose e o grupo IV, com epicarpo da romã, além de glicose e propranolol. A administração da glicose EV provocou hiperglicemia após 15 minutos (417 $\pm$ 11,4mg/dl), mantendo-se elevada no grupo controle após 45 minutos. O uso do extrato da romã provocou queda mais rápida na glicemia, já observado 15 minutos após a administração da glicose. O propranolol não influenciou significativamente no efeito da romã para diminuir a glicemia. Considerando que o emprego da glicose provoca liberação da insulina pelo pâncreas e que o propranolol inibe esta liberação, Nogueira (1984) acredita que a hiperglicemia mais elevada nos animais tratados com o propranolol seria devida ao bloqueio da liberação de insulina. Conclui que o efeito da romã não parece ser mediado pela liberação de insulina, pois a provocou uma queda mais rápida nos níveis glicêmicos mesmo nos animais tratados com propranolol. O extrato aplicado previamente bloqueia o efeito hipoglicemiante da insulina administrada SC na dose de 1,0 UI/kg peso. (NOGUEIRA, 1984)

Um estudo mais abrangente foi realizado por Giuseppe Presta (1986), envolvendo aspectos farmacológicos pré-clínicos e clínicos, com a *Chrysobalanus icaco* Lin. (**abageru**), planta comum no litoral fluminense, em especial da Região dos Lagos.

Vinte pacientes (11 homens e 9 mulheres) foram acompanhados por Presta durante 18 semanas com uso do chá das folhas (previamente moídas e acondicionadas em pacotes de 5g). O preparo, pelo paciente, seguia a recomendação de fervura em 100ml de água filtrada durante 3 minutos, para ser consumido logo em seguida. Os pacientes foram avaliados a cada 2 semanas quanto ao peso, glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada e, a cada 6 semanas, alternavam o esquema de tratamento (apenas dieta ou esta acompanhada do uso da planta).

Comparando os resultados da 6ª semana (após a estabilização da glicemia com dieta) com valores da 12ª semana, observou-se que a administração do chá de **abageru** foi capaz de reduzir a glicemia média em 12,61%. Em modelo experimental, com camundongos normais e diabéticos (com aloxano), o chá do *C. icaco* a 5% produziu 64,20% de bloqueio na absorção intestinal de glicose. (PRESTA, 1986)

Outros vegetais foram também submetidos a estudos farmacológicos pré-clínicos, na tentativa de validar o uso pelos diabéticos, como a *Periandra mediterranea* Taubert, (**alcaçuz**) por Oga (1980), a *Calophilum brasiliense* (**jacareúba vermelha**) por Ramôa (1977), a *Eugenia edulis* (**cambucá**), pelo prof. Paulo Sixel (1983) e a *Bignonia tuiira* (1992), mas apenas estas duas últimas causaram queda na glicemia dos animais, nas condições experimentais utilizadas.

Extratos fluidos do **alcaçuz** do Brasil, a *Periandra mediterranea* (Vell) Taubert, foram utilizados em ensaio farmacológico quanto à toxicidade e ações antiinflamatória e hipoglicemiante. (OGA, 1989) O extrato fluido foi preparado com raízes e rizomas colhidas na cidade de Poços de Caldas, Minas Gerais. O álcool é empregado como conservante, participando da solução final numa concentração de 25%. Em um mililitro da solução estão os constituintes de 1.000mg de droga, de acordo com a segunda edição da Farmacopéia Brasileira.

Diferentes grupos de ratos Wistar machos foram submetidos a epinefrina e aloxano para indução da hiperglicemia. Tanto nos

animais tratados com solução fisiológica (controle) quanto nos aloxanizados, o extrato fluido do alcaçuz por VO não acarretou modificação apreciável na glicemia. Entretanto, houve significativa redução da glicemia nos animais com hiperglicemia induzida pela adrenalina que receberam a *P. mediterranea*, quando comparados com o seu grupo controle (só adrenalina). Oga et al. (1980) sugerem o aumento da secreção de insulina ou a inibição das atividades cortico-adrenais ou a inibição da hexoquinase (local específico de ação da epinefrina) como possíveis mecanismos de ação da planta. A toxicidade por VO foi baixa e mesmo em volumes elevados não foi letal. A sonolência observada em alguns ratos pode estar ligada à presença do etanol ou mesmo ao efeito depressor do SNC por outro princípio ativo existente no extrato. (OGA, 1980)

Utilizando animais adultos não-aloxanizados, Sixel e Martino, do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal Fluminense, verificaram a influência do decocto de folhas dessecadas de *Eugenia edulis* (**cambucá**), Myrtaceae, sobre a glicemia de cobaias. Os animais foram submetidos à administração intraperitoneal de uma solução obtida pelo decocto da planta (concentração não anotada) após 4 horas de supressão de alimento e foram colhidas amostras de sangue após 5, 10 e 20 horas. A glicose, determinada pelo método de glicose-oxidase, apresentou maiores quedas após 20 horas. Não foi observada queda significativa da glicemia nos demais tempos quando comparados com o grupo controle. (SIXEL, 1983)

Medeiros et al. (1991), do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, estudaram a *Bignonia turia*, da região Amazônica, utilizando o extrato ou infusão a 10% em ratos Wistar albinos machos. Alguns animais foram submetidos ao aloxano na dose de 150mg/kg para provocar o diabetes mellitus. Colhidas no mês de outubro, 25g de folhas secas foram fervidas em 250ml de água destilada durante 10 minutos e depois filtradas. A seguir, foi adicionada água destilada para completar 250ml (solução a 10%). Ratos normais e diabéticos receberam a dose diária de 10ml/kg, por um período de 4 dias, sendo a dose definida empiricamente a partir do uso popular. Amostras de sangue foram colhidas após jejum noturno e 2 horas após a administração do chá. Os animais foram distribuídos em 4 grupos de 5, sendo: normal tratado e não tratado, diabético tratado e não tratado. A queda dos níveis glicêmicos (58,7%) foi maior nos diabéticos, em relação aos normais (12,8%). O mecanismo de ação não foi definido, mas os autores sugerem que a queda na glicemia tenha

sido independente de insulina, e aventam a possibilidade de que o efeito da planta seja através da regeneração da célula beta lesada.

A *Sonchus asper* (L.) Hill, conhecida popularmente como **dente-de-leão**, tem sido usada pelos diabéticos na cidade do Rio Grande (RS). Espindula et al. (1994) induziram o diabetes em 13 ratos albinos com o emprego da estreptozotocina (65mg/kg IP) que fizeram ingesta espontânea da infusão das folhas verdes da planta na dose de 20mg/kg durante 7 dias. Após 24 h do término do tratamento, verificou-se uma diminuição dos níveis iniciais de 1106,75 para 664,73mg/dl ($p < 0,05$), média semelhante aos valores glicêmicos normais (655,98mg/dl).

Segundo Leôncio et al. (1994), da Universidade Federal de Pernambuco, uma árvore pequena e mediana, a *Bowdichia virgilioides* Kunth (**sucupira**) freqüente no Nordeste, é empregada na medicina popular como anti-reumática, anti-sifilítica, e no tratamento de afecções cutâneas e gástricas. Sendo a casca do caule também usada no diabetes mellitus, foi testado o efeito hipoglicemiante em ratos adultos normais submetidos ao extrato hidroalcoólico da sucupira. No tratamento agudo (500mg/kg VO), com a observação dos animais por 4 horas, não se observou queda na glicemia. Entretanto, com a dose de 250mg/kg/dia VO a glicemia mostrou queda de 33,5% ao término de 18 dias com acompanhamento.

Embora a **carqueja** (*Baccharis* sp.) seja popularmente indicada para o tratamento do diabetes mellitus em nosso país, são escassos os estudos sobre o seu efeito hipoglicemiante.

A fim de contribuir para o melhor conhecimento dos efeitos da *Baccharis genistelloides* var. *trimera* sobre a glicemia, realizamos um ensaio agudo de 2 horas com 13 DMNID e 13 voluntários não-diabéticos (segundo critérios da OMS). Nos diabéticos, sendo 10 homens e 3 mulheres, com idades entre 41 a 68 anos e média de 54,6 anos, o tempo de doença foi de 3 a 14 anos (média de 6,8a). Onze pacientes já utilizaram plantas antidiabéticas, eventualmente mais de uma, sendo citadas: “pata-de-vaca”, por 8 pacientes; “carqueja”, por 4; “jamelão” e “graviola”, por 3; e, apenas uma vez, “bagirú”, “carambola”, “tamarindo” e “melão-de-são-caetano”. (Bragança, 1995) O grupo de voluntários constituiu-se de 13 indivíduos, sendo 10 do sexo masculino e 3 do sexo feminino, com idade entre 31 e 79, com média de 44,5 anos.

A planta, fora do estágio de floração, foi coletada na cidade serrana

de Nova Friburgo, Estado do Rio, em fevereiro, no seu habitat natural, não tendo sido cultivada. Foram enviadas amostras para a identificação botânica, quando então contamos com a colaboração do prof. Paulo Cesar A. Fevereiro, chefe do Setor de Botânica da UFF. O material foi selecionado, retirando-se a raiz, folhas queimadas, parasitadas por insetos ou com alterações grosseiras. Após a lavagem para a remoção de poeira e pequenos insetos, procedeu-se à secagem ao ar livre, na ausência de vapores ou poeiras ambientais, sem exposição à luz solar.

No ensaio clínico agudo com a *B. genistelloides* var. *trimera*, o chá foi preparado no dia do experimento com a fervura de pedaços de cerca de 10-15 cm (da planta inteira, exceto a raiz) em recipiente fechado, durante 5 minutos. Foi usada uma proporção de 5% do arbusto para água filtrada (25g para 500ml) sendo o produto da decocção coado e o volume completado (novamente 500ml) de forma a preparar um extrato aquoso na concentração de 5%. O autor consultou o prof. Nuno Álvares Pereira, do Departamento de Farmacologia da UFRJ, orientador de teses de Mestrado sobre plantas medicinais (Grüne, 1979; Nogueira, 1984; Presta, 1986), quanto à metodologia do preparo do extrato.

O chá foi administrado na mesma posologia, 20ml (cerca de 1000mg da planta) para indivíduos de ambos os grupos que, no dia do teste, se apresentaram com jejum noturno e com repouso de, aproximadamente, 20 minutos antes da primeira coleta de sangue venoso. Amostras foram obtidas por punções no tempo zero, 60 e 120 minutos após, para a dosagem de glicemia e insulinemia.

Não se observaram alterações estatisticamente significativas (análise pelo método de Kruskal-Wallis) nos valores da glicemia e insulinemia dos grupos de normais e diabéticos, nos tempos de 60 e 120 minutos, quando comparados com os níveis basais, nas condições apresentadas.

Não obstante, houve diminuição da glicemia em 12 dos 13 diabéticos. Comparando-se as médias das glicemias dos tempos zero (basal), 60 e 120 minutos, destaca-se a existência de valores 7,09% mais baixos na primeira hora, e 11,24% (taxas individuais de 3,98% a 23,80%) em 120min. Enquanto isto, 7 dos voluntários normais apresentaram valores mais altos ou inalterados frente ao basal e, praticamente, não houve modificação nas médias das suas glicemias (a queda máxima foi de 1,47% na segunda hora). Apenas 1 diabético apresentou níveis glicêmicos (provavelmente pelo

efeito do stress das sucessivas coletas), podendo ser um indício de que a planta seja hipoglicemiante para certos casos.

Comparados os níveis basais com os da segunda hora, a insulinemia aumentou em 6 pacientes, de 2,08% a 57,14%, e sofreu queda em 7, de 18,18% a 60%. Nos voluntários não – diabéticos, as insulinemias sofreram diminuição em 76,92% dos casos na primeira hora e em 53,84% dos indivíduos na segunda hora. A queda na insulinemia de diabéticos com o uso de plantas foi registrado previamente por Russo et al. (1990)

Os resultados das médias das glicemias e insulinemias dos diabéticos e voluntários normais e a análise estatística pelo método de Kruskal-Wallis encontram-se na Tabela 1.

TABELA 1– ANÁLISE DOS RESULTADOS DO ENSAIO AGUDO COM A *BACCHARIS GENISTELLOIDES* PELO MÉTODO NÃO-PARAMÉTRICO DE KRUSKAL-WALLIS

Grupo	Glicemias			p	Insulinemias			p
	basal	60´	120´		basal	60´	120´	
Diabéticos	219±	203,46±	194,38±	0,69*	10,85±	9,42±	9,3±	0,895*
	109,15	95,66	91,17		11,28	9,70	8,86	
Normais	99,15±	99,08±	97,69±	0,798*	8,61±	6,84±	7,64±	0,597*
	8,73	8,48	9,27		5,14	4,10	5,10	

* Não significativo

Iniciamos, apenas, o estudo da carqueja e desta forma não poderíamos recomendar, sequer aos pacientes que participaram do nosso trabalho, o seu uso como eficaz ou seguro. Indiscutivelmente, são necessários estudos farmacológicos complementares sobre a posologia, efeitos terapêuticos (incluindo hipoglicemiante) e tóxico do uso crônico das plantas usadas no diabetes, como a *Baccharis genistelloides*, bem como sobre o mecanismo de ação das inúmeras espécies vegetais.

**TABELA 2 – ENSAIOS CLÍNICOS COM
PLANTAS BRASILEIRAS ANTIDIABÉTICAS***

	NOME POPULAR	SINONÍNIMA	NOME CIENTÍFICO	PARTE USADA	CASUÍSTICA	AUTOR-ANO
1	abagiru	bagiru	<i>Chrysobalanus icaco</i>	folhas	20 DMII	Presta, 1986
2	cajueiro	acaju	<i>Anacardium occidentale</i>	cascas	5 N	Arduíno, 1951
3	carqueja	carqueja amargosa	<i>Baccharis genistelloides</i> var. <i>trimeria</i>	toda	13 N 13 DMII	Bragança, 1995
4	estévia	—	<i>Stevia rebaudiana</i>	folhas	16 N	Curi, 1986
5	jambolão	jamelão	<i>Syzygium jambolanum</i>	fruto	—	Teixeira, 1991
6	melão-de-são-caetano	—	<i>Mormodica charantia*</i>	fruto		
7	pata-de-vaca	unha-de-vaca mororó	<i>Bauhinia forficata</i>	folhas	4 DMII; 16 DMII e 10 N	Modesto-Filho, 1989; Russo, 1990
8	pedra-hume-caá	—	<i>Myrcia uniflora</i>	folhas	18 DMII e 10 N	Russo, 1990
9	quixaba	quixabeira, sacutiaba	<i>Bumelia sartorum</i>	folhas	8 DMII; 30 DMII	Modesto-Filho, 198 Modesto-Filho, 199

* Estudo realizado na Índia. Planta também encontrada no Brasil

NOTAS DE FITOTERAPIA

Conforme foi anteriormente destacado, cerca de 70 espécies vegetais são consideradas úteis para o tratamento do diabetes, segundo levantamento bibliográfico de Almeida (1986). No entanto, após um levantamento etnofarmacológico, é possível que um número ainda maior seja obtido para a elaboração de protocolos de pesquisa que melhor assegurem o emprego pela população.

São apresentadas, a seguir, as características das plantas antidiabéticas brasileiras mais citadas nos livros de fitoterapia. É bem provável que, de acordo com a região do país, outras espécies aqui omitidas assumam maior relevância.

ABAGIRU

Sinonímia popular: abaogeru, guajeru, guajuru, ouajuru. (PENNA, 1921)

Nome científico: *Chrysobalanus icacco* Lin. (CORRÊA, 1931);

Família: Rosaceas (CORRÊA, 1931).

Parte usada: folhas. (PENNA, 1921)

Origem: América tropical e cultivada na África ocidental (COSTA, 1977)

Estados onde é encontrada: abundante “às bordas do mar, dos estados do Norte” (PENNA, 1921, p. 106), ou, segundo Costa, “nasce a cada passo nos bosques áridos marítimos”. (1977, p. 73)

Época do ano em que floresce: não encontrado nas referências consultadas.

Outras indicações populares: a decocção é usada para reumatismo, diarréias crônicas, blenorragia, leucorréia. (PENNA, 1921) Segundo revê Costa (1977), o fruto é açúcarado, a raiz, a casca e as folhas são também adstringentes, sendo usadas nas diarréias, leucorréias além do diabetes.

Princípios ativos:*

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: ensaios pré-clínicos e clínicos, pelo prof. Antonio Giuseppe Presta, tese de Mestrado em Farmacologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob orientação do prof. Nuno Álvares Pereira. (PRESTA, 1986)

BARDANA

Sinonímia popular: Bardana, pega-massa, carrapicho-grande, carrapicho de carneiro, labaga, orelha gigante.

Nome científico: *Arctium lappa*, *Arctium minus*, *Lappa officinalis*, *Lappa major*, *Arctium bardana*, *Lappa tomentosa*. (CORRÊA, 1978)

Família: das Compostas. (CORRÊA, 1931)

* Não encontrado nas fontes pesquisadas.

Parte usada: Raiz (BALMÉ, 1982 ; LORENZI, 1981; PENNA, 1921), folhas (BALMÉ, 1982 ; LORENZI, 1981), sementes. (CORRÊA, 1978)

Origem: Europa.

Estados onde é encontrada:*

Época do ano em que floresce: Verão.

Outras indicações populares: O decocto da raiz é “tônico, sudorífico” (3), diurético (CORRÊA, 1978), anti-reumático (BALMÉ, 1982 ; CORRÊA, 1978) e antidiarréico. Da mesma forma que o das folhas, é utilizado para combater “(...) tinha, sífilis, estrófula, diversas afecções cutâneas em uso interno e externo, dermatose, gota, furúnculo, abscesso, cólica hepática, cálculo nefrítico, biliar e da bexiga, debilidade do fígado, gastrite, hidropsia, prisão de ventre, queda de cabelos”. (BALMÉ, 1982), bronquite e “catarro do estômago” e intestino (CORRÊA, 1978; COIMBRA, 1958 ; CRUZ, 1982 ; LORENZI, 1981). Com a bardana prepara-se tisanas, decocções e infusões, para prevenir a crosta láctea, as furunculoses e as hemorróidas (BALMÉ, 1982).

Princípios ativos: Reservas hidrocarbonadas em forma de insulina, ácido palmítico, fitosterina (FONT-QUER, 1962).

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante:*

CAJUEIRO

Sinonímia popular: acaju, cajueiro, caju, acajaíba (PENNA, 1921), cajumanso e cacaju (COIMBRA, 1958).

Nome científico: *Anacardium occidentale* Lin. (PENNA, 1921 ; COSTA, 1977).

Família: Anacardiáceas.

Origem: Brasil.

Estados onde é encontrada:*

Época do ano em que floresce: agosto.

Outras indicações populares: a casca é adstringente e tônica. O

* Não encontrado nas fontes pesquisadas.

fruto – a castanha – fornece substância oleosa contendo cardol, ácido anarcádico e tanino, sendo empregado contra verrugas, úlceras dos pés e outras dermatoses (COIMBRA, 1958 ; CRUZ, 1982). Sob a forma de decocção é usado para cansaço dos pés e frieira (BALMÉ, 1982). As cascas, conhecidas por cascas antidiabéticas, são usadas em banhos contra inchações de pernas (PENNA, 1921). O receptáculo do fruto, quando maduro, oferece um dos melhores refrigerantes conhecidos, com propriedades “anti-syphiliticas” (PENNA, 1921). Contra os tenesmos e as escandescências produz um rápido alívio. A raiz pode ser utilizada como laxante, das folhas novas obtém-se suco muito utilizado contra afta, porém é na polpa do caju que vamos encontrar sua grande riqueza: a vitamina C (CRUZ, 1982 ; PENNA, 1921). É empregado contra a “fraqueza orgânica, astenia, clorose, debilidade muscular, glicose na urina; em gargarejos, para garganta (inflamações), como também contra afecções catarrais, tosse rebelde, bronquite, escorbuto, etc”. (COSTA, 1977; CORRÊA, 1984)

Efeitos tóxicos: As propriedades tóxicas são devidas a uma substância oleosa (cardol), de efeitos irritantes, encontrada principalmente na casca da semente. O caju possui também agentes alergizantes. A castanha assada é inócua. Porém a mastigação ou ingestão da castanha crua pode determinar sintomatologia digestiva intensa, caracterizada por dores com queimação na boca, região retroesternal ou gástrica; edema de lábios, língua e gengivas; sialorréia intensa, disfagia e vômitos. (TESKE, TRENTINI, 1994)

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: ensaio clínico agudo, pelo prof. Francisco Arduíno, na antiga Faculdade Nacional de Medicina, Rio de Janeiro. (ARDUÍNO, 1951)

CARAMBOLEIRA

Sinonímia popular: carambola, camerunga, caramba. (CORRÊA, 1984)

Nome científico: Averrhoa carambola, L. (CORRÊA, 1984)

Família: Oxalidáceas. (CORRÊA, 1984)

Parte usada: raízes e folhas; “o fruto serve para conserva em vinagre” (CORRÊA, 1984).

Origem: Ásia (CORRÊA, 1984).

Estados onde é encontrada: Introduzida primeiramente no Brasil

em Pernambuco, espalhando-se, mais tarde, por todo o litoral. (CORRÊA, 1984)

Outras Indicações populares: uso empírico contra febres; diurético recomendado nas afecções dos rins e bexiga. Os frutos são poderosos remédios para debelar os eczemas (CRUZ, 1982). É “reputado excitante do apetite, antidysentérico, antiescorbútico e febrífugo, sobretudo nas febres biliosas”. (CORRÊA, 1984)

Princípio ativo: ácido oxálico (CORRÊA, 1984 ; CRUZ, 1982).

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: Incluída num screening de plantas do Nordeste, realizado pelo prof. Edile de Medeiros Sampaio et al. da Universidade Federal do Ceará, não mostrou efeito hipoglicemiante. (SAMPAIO, 1974)

CARQUEJA

Sinonímia popular: Bacórida, bacanta, cacália amara, cacália-amarga, carque, carqueja-amarga, carqueja-amargosa, quina-de-condamine, vassoura (RS), vassoura-de-botão, tiririca-de-babado (BA) (PENNA, 1921 ; MARTINS, 1989), vassourinha (HOENE, 1939)

Nome científico: Barroso (1976) realizou um abrangente estudo botânico das diferentes espécies de *Baccharis* existentes no Brasil. O trabalho descreve, detalhadamente, cada vegetal, traz ilustrações da distribuição geográfica nos estados do país, bem como na América Latina, as primeiras descrições botânicas e os nomes vulgares.

Dada a multiplicidade de espécies vegetais, é difícil apresentar uma lista com a correlação exata de cada um dos nomes populares com o nome científico. Para as diversas “carquejas” são apresentados nomes científicos como: *Baccharis trimera*, *Molina trimera* Less, *Baccharis genistelloides* var. *trimera* Baker., *B. triptera*, *Martius* (CRUZ, 1985 ; MARTINS, 1989) *B. gaudichaudiana*, *De Candolle*, *Cacalia decurrens* (PENNA, 1921); *B. junciformis*, *D.C.*, *B. lundii*, *D.C.*, *B. genistifolia*, *D.C.*, *B. articulata*, *D.C.*, *B. glaziovuback*. (MATOS, 1982)

Para que se tenha uma noção da complexidade do tema, a chamada *Baccharis genistelloides* var. *trimera* (Less.) é sinônimo de *B. trimera* (Less.) A *B. genistelloides* possui algumas variedades, como: *trimera*, *milleflora*, *cylindrica*, *maryocephala* e *crispa*.

(BARROSO, 1976)

Família: Compostas (carqueja amarga) (CRUZ, 1985). Leguminosas (carqueja doce). (CRUZ, 1985)

Descrição da *Baccharis genistelloides* var. *trimera*:

Arbustos ou subarbustos de 0,8-3 metros de altura, com ramos alados; alas mais ou menos contínuas ou interrompidas, formando artículos de comprimentos variáveis, com a mesma estrutura das folhas, constituindo-se em órgãos assimiladores, esfoliantes nas porções inferiores dos ramos; caule em geral desprovido de alas; folhas esparsas, sésseis ou curtamente pecioladas, de lanceoladas a oblongas ou ovais, com base aguda, sagitada ou cordiforme, ou folhas reduzidas a brácteas diminutas, ou atrofiadas; capítulos dispostos em ramos espiciformes curtos ou mais ou menos longos, ou formando pequenos grupos afastados, ordenado sem inflorescências simples ou ramificadas; involúcro dos capítulos de campanulados a oblongos ou cilíndricos, com 3-5 séries de brácteas involucreais; flores em geral numerosas; corola da flor feminina filiforme-cilíndrica[...] (BARROSO, 1976)

A descrição botânica abrange ainda uma série de detalhes para possibilitar a identificação precisa da planta. O nome **trimera**, dado a uma das espécies, deve-se à existência de ramos trialados. (BARROSO, 1976)

A *B. triptera*, Mart. é um “arbusto ereto, de caule lenhoso, bastante ramificado, quase sem folhas, medindo de 1 a 3 metros de altura e apresentando flores amarelas, reunidas em capítulos”. (MARTINS, 1989)

Parte usada: a planta inteira; planta florida (COIMBRA, 1958).

Origem: segundo Martins, (MARTINS, 1989) a carqueja (*B. triptera*, Martius) é originária do Brasil.

Estados onde é encontrada: Bahia, Ceará, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pará, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo.

Época do ano em que floresce: Agosto (PENNA, 1921). Verão e inverno. (CORRÊA, 1984)

Outras indicações populares: Comumente, uma determinada planta não é utilizada apenas em uma única enfermidade. Sobre a carqueja são descritas diversas propriedades como “cura de chagas

ulceradas” (CORRÊA, 1984) e outras que transcrevemos a seguir pela dificuldade de interpretar expressões como “estomáquico” ou “depurativa”.

tônica, estomáquica, anti-reumática, vermífuga, aromática, antigripal, diurética, depurativa, aperiente, sudorífica. Nas diversas dispepsias que trazem má digestão e debilidade e no mau funcionamento dos intestinos, sempre produz ótimos resultados. É também útil nas diarreias, enfermidades do baço, bexiga e fígado, inflamação das vias urinárias, hidropsia, icterícia e para dissolver cálculos biliares”. (FONT-QUER, 1962)

Segundo Martins (1989), a carqueja é empregada popularmente nos distúrbios do estômago, baço e fígado, bem como em casos de verminoses, inapetência e resfriados. Na Amazônia, toda a planta é usada no tratamento da impotência sexual masculina e na esterilidade da mulher, além de ser empregada na alimentação do gado para que melhore a fertilidade do rebanho. A *B. megapotamica* apresenta propriedade antibiótica. (JARVIS, 1981) Roque et al. (1994) realizaram estudos farmacológicos com a espécie *B. ilinita*.

A carqueja é usada no estado do Rio de Janeiro na forma de chá acreditando-se, sobretudo, nos efeitos emagrecedor, digestivo e antidiabético. (BRAGANÇA, 1995)

A *B. ilinita* DC mostrou atividade protetora da mucosa gástrica contra úlcera induzida por álcool 75% e atividade anti-edematogênica em ratos. (FINAU, 1994) Gamberini et al. (1995), do Departamento de Farmacologia da Escola Paulista de Medicina, comprovaram, em ensaio com ratos, que a *B. trimera* possui ações antiulcerogênica e antiácida. O efeito parece ser mediado por uma substância polar do extrato aquoso da planta.

Princípios ativos: A carqueja contém óleo essencial, no qual são encontrados acetato de carquejila, álcoois, terpenos, acetato de carquejol, saponinas, “-spinasterol ou chondrasterol, quercetina e kaempferol”. (DAILY, 1984)

Efeitos tóxicos: Caso ocorra uma superdosagem, pode acontecer redução da atividade motora. (TESKE, TRENTINI, 1994, p. 61) Segundo revisão recente, de Bianchi et al. (1993), dentro do gênero *Baccharis* têm sido relatados efeitos tóxicos em animais com as espécies *coridifolia*, *megapotamica*, *halimifolia*, *anomala*, *pteromioides*, *erigeroides*, *glomerulifolia*, *stenocephala*. Foram realizados estudos com amostras de arbustos semelhantes a *B.*

trimera coletadas em municípios do RS, encontrando-se toxicidade em animais nas espécies *B. articulata* e *B. usterii*.

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: ensaio clínico agudo, tese de Mestrado em Endocrinologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. (BRAGANÇA, 1995)

DENTE-DE-LEÃO

Sinonímia popular: alface-de-cão, salada de toupeira, taraxaco (CRUZ, 1982), dente-de-leão-dos-jardins, amargosa (Lorenzi).

Nome científico: *Taraxacum officinale*, Weber (CORRÊA, 1984), *T. alpinum* Koch, *T. aureum* Fisch., *T. wallichii* DC., *T. vulgare* (Lan.) Shrank (LORENZI, 1981), *Sonchus asper* (L.) Hill (ESPINDULA, 1994)

Família: das Compostas.

Parte usada: raízes, folhas (CRUZ, 1982).

Origem: Europa (CRUZ, 1982 ; LORENZI, 1981), Portugal (CRUZ, 1982).

Estados onde é encontrada: sul do País (LORENZI, 1981), MT, MS, GO, BA, SE, MG, SP, PR, SC e RS. Todo o Brasil. (CORRÊA, 1931)

Época do ano em que floresce: todo o ano (BALMÉ, 1982).

Outras indicações populares: recomendada contra “enfermidades do fígado”, icterícia, “purificadora do sangue”, sudorífica, diurética, ativadora da secreção biliar, tônica, contra o excesso de ácido úrico, reumatismo, antiescorbútica, prisão-de-ventre, constipação, “baço”, moléstia da pele e no tratamento da acidose (LORENZI, 1981). É de uso empírico, empregado em afecções do aparelho urinário, nas doenças do fígado, no tratamento do escorbuto e “como energético do sangue” (CORRÊA, 1978 ; CRUZ, 1982). Consumidas frescas em salada com chicória, bardana e centáuria, tem “propriedade depurativa do sangue”. Balmé ainda recomenda sua ingestão em grandes quantidades na primavera (BALMÉ, 1982), e que o preparo de decocções ou infusões deve ser feito na primavera, quando a coleta das folhas e raízes está mais rica de uma substância lactescente e viscosa. As folhas e raízes devem ser dessecadas à sombra e ao ar livre (BALMÉ, 1982). Suas proprie-

dades mais aceitas são as de “purificar o sangue”, as “aperitivas e diuréticas” (FONT-QUER, 1962).

Princípios Ativos: substâncias resinosas, mucilaginosas, ácidos orgânicos e taraxicina. O suco é rico em potássio. (CORRÊA, 1931)

Pesquisas Realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: Estudo preliminar com o dente-de-leão, *Sonchus asper* (L.) Hill foi realizado por Espindula et al. (1994), do Laboratório de Farmacologia da Universidade Federal de Rio Grande, RS.

ESTÉVIA

Sinonímia popular: caá-heê, em Guaraní (SCHMELING, 1977)

Nome científico: *Stevia rebaudiana* Bertoni (SCHMELING, 1977)

Família: Compostas (CURI, 1986)

Parte usada: folha (CURI, 1986).

Origem: Paraguai.

Estados onde é encontrada:*

Época do ano em que floresce:*

Outras indicações populares: cardiotônico e contraceptivo (CURI, 1986).

Princípios ativos: Steviosídeo (SCHMELING, 1977); rebaudiosídeo A e B, esteviolbiosídeo e esteviol (CURI, 1986). São produtos da hidrólise de glicosídeos: biosídeo de epóxisteviol, steviol, isosteviol, tendo o primeiro atividade ‘antiedematogênica’ (ANDRÉ, 1995).

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: ensaio pré-clínico com coelhos aloxanizados, por Gila Von Schmeling et al. (1977), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Ensaio clínico, por Curi et al. (1986), do Departamento de Farmácia-Bioquímica da Universidade de Maringá.

* Não encontrado nas fontes pesquisadas.

EUCALIPTO

Sinonímia popular: Árvore da febre.

Nome científico: *Eucalyptus globulus* (Labillardière) (BALMÉ, 1982 ; CRUZ, 1982 ; MORGAN, 1982 ; PENNA, 1921).

Família: Myrtaceas.

Parte usada: folha (COIMBRA, 1958 ; CRUZ, 1982 ; PENNA, 1921). As folhas dos ramos adultos, coletadas no verão e outono (BALMÉ, 1982).

Origem: Austrália.

Estados onde é encontrada:*

Época do ano em que floresce:*

Outras indicações populares: Balsâmico, antisséptico, modificador das secreções brônquicas, empregado nas bronquites etc. Como balsâmico é ainda empregado nas afecções das vias urinárias (uretrites, cistites etc.). Usado como tônico e adstringente. Empregado como antitérmico. Externamente utiliza-se água de eucalipto em gargarejos e a tintura e alcoolatura, em fricções, como parasiticida e desinfetante. A essência é também usada em inalações, como balsâmico e antisséptico, ou sob a forma de fricções (COIMBRA, 1958). Outras indicações: asma, estomatite, resfriado, ulcerações (BALMÉ, 1982).

Princípios ativos: eucaliptol (cineol ou cajeputol), acompanhado de pineno, canfeno, fencheno, eudesmol etc. Substâncias aldeídicas, tanino, resinas.

Efeitos tóxicos: Na gravidez e na lactação, seu uso não é recomendável. Seus princípios ativos podem acelerar o metabolismo hepático de alguns tipos de analgésicos e tranqüilizantes. Os sintomas da intoxicação são queimaduras epigástricas, náuseas, vômitos, surdez, fraqueza muscular, dermatite, miose, taquicardia e sensação de sufocamento. Podem ocorrer cianose, delírios e convulsões. Foram relatadas mortes com doses variando de 3,5 a 21ml. (MARTINDALE)

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: há registro de um estudo no México, por Pérez et al. (1984)

* Não encontrado nas fontes pesquisadas.

GALEGA

Sinonímia popular: falso anil.

Nome científico: Galega officinalis.

Família: Leguminosas - Papilionáceas.

Parte usada: toda a planta, coletada em plena floração e dessecada à sombra (BALMÉ, 1982 ; COIMBRA, 1958,).

Origem:*

Estados onde é encontrada:*

Época do ano em que floresce: primavera, podendo prolongar-se até o verão (FONT-QUER, 1962).

Outras indicações populares: A planta inteira é estimulante da secreção láctea, além de ser um bom específico contra as fissuras do seio. Empregada também como sudorífico, diurético e anti-helmíntico (BALMÉ, 1982 ; FONT-QUER, 1962 ; COIMBRA, 1958 ; CORRÊA, 1978).

Princípios ativos: Galegina, tanino, galuteolina, sais minerais.

GRAVIOLA

Sinonímia popular: Graviola do Norte, A.do grande, A.manso (BA), Ata, Coração de rainha, Jaca de pobre (MG).

Nome científico: Anona muricata Lin. (CORRÊA, 1984)

Família: Anonáceas. (CORRÊA, 1984)

Parte Usada: raiz, fruto, folhas. (CORRÊA, 1984)

Origem: Antilhas.

Estados onde é encontrada: principalmente da região amazônica.

Época do ano em que floresce:*

Outras indicações populares: No estado verde, o fruto “é anti-disentérico e cura aftas de crianças. A decoção da raiz é antídoto nos envenenamentos por estupefacientes. As flores, folhas e os brotos são béquicos e peitorais sendo que as folhas têm ação

* Não encontrado nas fontes pesquisadas.

principalmente antiespasmódica e antidisentérica. As sementes são adstringentes e eméticas (CORRÊA, 1978). O fruto verde é usado para combater as diarreias. O suco da polpa do fruto tem ação diurética.

Princípios ativos: ácido cianídrico (CORRÊA, 1984).

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: Incluída num screening de plantas do Nordeste, realizado pelo prof. Edile de Medeiros Sampaio e colaboradores da Universidade Federal do Ceará, evidenciou potente efeito hipoglicemiante. (SAMPAIO, 1974)

JAMBO

Sinonímia popular: Jambo da terra (PENNA, 1921). Há algumas espécies mais populares: Jambo d'água, Jambo vermelho e jambo rosa (CRUZ, 1982).

Nome científico: *Eugenia jambolana* (BALMÉ, 1982), *Eugenia jambosa* (PENNA, 1921), *Jambosa aquea* Roxo (jambo d'água), *Jambosa malaccensis* De Candolle (jambo vermelho) e *Jambosa vulgaris* De Candolle (jambo rosa). (CRUZ, 1982)

Família: das Myrtáceas.

Parte usada: Alguns têm usado a polpa do fruto, outros só o caroço (PENNA, 1921).

Origem: Índia.

Estados onde é encontrada:*

Época do ano em que floresce: setembro (PENNA, 1921).

Outras indicações populares: “Catarro, cefalalgia, constipação de ventre, oftalmia, quilúria, tosse” (PENNA, 1921). Acredita-se que a raiz do jambo d'água é purgativa. Aproveita-se o jambo vermelho para “combater a prisão de ventre, tosses, catarro do pulmão, dores de cabeça, etc” (CRUZ, 1982).

Princípios ativos:*

* Não encontrado nas fontes pesquisadas.

JAMBOLÃO

Sinonímia popular: Jambol, jambul, jamelão, jalão (CORRÊA, 1984 ; CRUZ, 1982 ; PENNA, 1921).

Nome científico: *Syzygium jambolanum* (CORRÊA, 1984), *S. cuminii* (KLUEGER, 1995); *S. jambos* Lin. (COIMBRA-TEIXEIRA, 1992)

Família: das Myrtáceas.

Parte usada: folhas (COIMBRA-TEIXEIRA, 1992); fruto.

Origem: Índia.

Estados onde é encontrada: diversos, incluindo MG, RJ, RG, SP. (CORRÊA, 1984)

Época do ano em que floresce: frutifica em fevereiro.

Outras indicações populares: Adstringente. Recomenda-se este vegetal “no combate às hemorragias, disenterias, leucorréia, perturbações do estômago e gases intestinais” (CRUZ, 1982). “Estomáquico, carminativo e adstringente”; para úlceras crônicas da pele (PENNA, 1921). Externamente o decocto é empregado em gargarejos, nas inflamações da boca e da garganta, e em “irrigações” vaginais, nas leucorréias, etc. (COIMBRA, 1958).

As raízes de *S. cuminii* são usadas no tratamento de epilepsias. (KLUEGER, 1995)

Princípios ativos: Antimelina (glucoside), ácido gálico, óleo essencial.

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: ensaio pré-clínico e clínico por Coimbra Teixeira et al. (TEIXEIRA, 1989, 1992), Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Na Índia, o *S. jambolanum* foi estudada por Bramachari et al. (1961).

JUCÁ (PAU-FERRO)

Sinonímia popular: Jucaína (PENNA, 1921), Ibirá-obi, Imirá-itá, miureitá (CORRÊA, 1978). Com o mesmo nome, pau-ferro, existe outra espécie da mesma família, a *Apuléia férrea*, com indicações terapêuticas diversas (COIMBRA, 1958). Pau de Jucá, miurá, Obi,

Muirá, Itá (CRUZ, 1982).

Nome científico: *Caesalpinia ferrea* Martius (Jucá).

Família: Leguminosas - Casalpiníáceas.

Parte usada: cascas (CRUZ, 1982 ; PENNA, 1921), semente (CORRÊA, 1978), raízes (CORRÊA, 1978), pedaços de madeira e favas (CRUZ, 1982).

Origem: Brasil (CRUZ, 1982).

Estados onde é encontrada: PE, CE (PENNA, 1921), PI, AL, BA, RJ (CORRÊA, 1978). Estados do norte, principalmente PE e CE (CRUZ, 1982).

Época do ano em que floresce: janeiro e fevereiro (CORRÊA, 1978).

Outras indicações populares: “Afecções dos pulmões” (COIMBRA, 1958 ; PENNA, 1921), “Tosse convulsa, contusões, afecções da garganta” (PENNA, 1921). As sementes são utilizadas para cólicas e as cascas e frutos no biabetes (CORRÊA, 1978 ; PENNA, 1921). As raízes são febrífugas e andiarréicas (CORRÊA, 1978). A decocção da madeira é anticatarral e serve para cura das feridas. O Jucá: antidiabético, tônico, adstringente, sedativo, fraqueza geral, anemias, clorose, afecções pulmonares, tosses, asma, coqueluche, hemoptise (excelentes resultados), como hemostático nas hemorragias em geral (COIMBRA, 1958). Externamente utiliza-se a tintura em contusões, golpes, ferimentos, e o decocto nas afecções da boca e da garganta, no tratamento de úlcera, etc. (COIMBRA, 1958). O Pau-ferro (*Apuleia ferrea*, M.): depurativo, antidiabético, adstringente, anti-sifilítico, secundária”, principalmente nas formas reumáticas (COIMBRA, 1958). Anti-hemorroidário (COIMBRA, 1958). É, geralmente, prescrito associado ao jambolão. O cozimento de pedaços de madeira é usado para a cicatrização de feridas e como expectorante (CRUZ, 1982). Uma tintura feita com favas – Jucaína – servia para tratar hemorragias, ferimentos e “inflamações dos olhos” (uso externo), e, por via oral, contra afecções dos pulmões e da garganta. As cascas, cozidas, na asma e “tosses convulsivas”.

Estudo recente com a *C. ferrea* sugere a presença de compostos potencialmente úteis como anti-histamínicos. (ROSSI-FERREIRA, 1995)

Princípios ativos: mal conhecidos (COIMBRA, 1958).

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: Incluída num screening de plantas do Nordeste, realizado pelo prof. Edile de Medeiros Sampaio et al. da Universidade Federal do Ceará. (SAMPAIO, 1974) Ensaio pré-clínico por Reinaldo Nóbrega de Almeida, do Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais da Universidade Federal da Paraíba. (ALMEIDA, 1986) Em ambos os experimentos não se observou efeito hipoglicemiante.

MELÃO-DE-SÃO-CAETANO

Sinonímia popular: “fruta de cobra, erva-de-são-caetano, erva de lavadeira, fruta de negros, mormodica (do verbo morder, mastigar)”. (PENNA, 1921) Ainda, segundo MEIRA PENNA (1921):

Afirmam que os primeiros negros que trouxeram as sementes as plantaram numa capela colocada sob a invocação de São Caetano, próxima à cidade de Mariana, em Minas e assim recebeu ela o nome do santo, dado pelos portugueses que também chamavam ‘Melão de São Caetano’, pela semelhança do fruto com o melão em miniatura. (p. 264)

Nome científico: *Mormodica charantia* Lin. (PENNA, 1921; CORRÊA, 1984)

Família: Cucurbitáceas (CORRÊA, 1984).

Parte usada: planta herbácea, uma trepadeira bela e ornamental, planta de jardim. Folhas, hastes, frutos, sementes (PENNA, 1921; CORRÊA, 1984).

Origem: África. Encontrada em inúmeros países de inúmeros continentes, incluindo Ásia (Índia), Brasil, América Central. (CORRÊA, 1984)

Estados onde é encontrada: introduzida da África, e naturalizada em quase todo o país. (CORRÊA, 1984) Aclimado no Brasil (BRAGA, 1984).

Época do ano em que floresce:*

Outras indicações populares: Os banhos são indicados para doença de pele. A raiz é “considerada purgativa; em dose maior, vomitiva”. (PENNA, 1921) Curioso apontar que o fruto entra na composição de conservas em alguns países, como a Alemanha,

* Não encontrado nas fontes pesquisadas.

Ceilão e Índia, na de caril e molhos picantes (Ásia e África). A semente tem uso cosmético em muitos países. (CORRÊA, 1984) Inúmeras virtudes conforme a parte usada conforme compilou Corrêa (1984):

Pode ser purgativa, emeto-catártica, febrífuga, antileucorréica, anticatarral, vermífuga, anti-reumática, supurativa, anticarbunculosa e ainda útil nas inflamações do fígado, embarços gástricos, cólicas abdominais, menstruações difíceis, queimaduras, cravos e até contra a morféia. Tais virtudes, porém, embora já tenham preocupado alguns médicos, não se acham definitivamente reconhecidas. (v. 5, p. 184)

Princípios ativos: as folhas contém o alcalóide mormodicina, o princípio amargo mormodipicrina e ácido mormódico. (CORRÊA, 1984)

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: Inúmeros estudos pré-clínicos e clínicos foram realizados na Índia, onde o seu emprego no diabetes é consagrado. São exemplos os trabalhos de Akthar (1981), Day (1990), Karunanayake (1990), Ali (1993).

PATA-DE-VACA

Sinonímia popular: pata-de-vaca, pata-de-boi, unha-de-vaca, unha-de-boi, miroró, mororó, unha-de-anta.

Nome Científico: Bauhinia forficata L.K., Bauhinia aculeata Vell, Bauhinia brasiliensis Vog.

Família: Leguminosas - Cesalpiniáceas (CORRÊA, 1978).

Parte usada: toda (CORRÊA, 1978 ; CRUZ, 1982).

Origem: Ásia (CRUZ, 1982).

Estados onde é encontrada: BA, MG, RJ, RS (CRUZ, 1982).

Época do ano em que floresce:*

Outras indicações populares: O uso da planta é empírico, sendo utilizada para “combater a elefantíase e as moléstias da pele, inclusive as de fundo sifilítico” (CRUZ, 1982). Úteis nas afecções urinárias (CRUZ, 1982 ; LORENZI, 1981). Reduz a excreção urinária às proporções normais e “impede o aparecimento do acú-

* Não encontrado nas fontes pesquisadas.

car na urina, regularizando, portanto, a glicemia” (CRUZ, 1982).

Princípios ativos: A *B. macrostachya* possui alcalóides, taninos, flavonóides e esteróides. (MATOS, 1982) As espécies *Bauhinia candicans* e *B. holophylla* possuem galactomananas. (FELDMAN, 1995) Inibidores de tripsina foram extraídos de sementes de *Bauhinia variegata* var. *candida* e var. *Lilás*, em solução salina e purificados por solução acetônica. (DI CIERO, 1995). Lectinas, uma classe de proteínas capazes de interagir de forma reversível e específica com açúcares. (SILVA, 1995) As folhas, flores e sementes da *B. variegata* são ricas em antranóides e compostos polifenólicos (flavonóides). (WAZLAWIK, 1994).

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: A patate-de-vaca é, provavelmente, a planta mais estudada no Brasil. São diversos trabalhos de pré-clínicos e clínicos muitas vezes com resultados divergentes: Juliani (1942), Costa (1942), Caricati-Neto (1985), Almeida (1984), Modesto-Filho (1990), Russo (1990). Anjos et al. (1994, 1995), estudaram a *Bauhinia monandra*.

PEDRA-HUME-CAÁ

Sinonímia popular: cambuhy (CORRÊA, 1984); insulina vegetal (PENNA, 1921; CRUZ, 1982).

Nome científico: *Myrcia sphaerocarpa*, De Candolle (CORRÊA, 1984), *Myrcia speciosa* (COIMBRA, 1958,). *Myrcia uniflora*. (RUSSO, 1982)

Família: Myrtáceas. (PENNA, 1921)

Parte usada: toda (CRUZ, 1982), folhas (COIMBRA, 1958 ; COSTA, 1975).

Origem:*

Estados onde é encontrada: Pará, Região Amazônica, Minas Gerais (CRUZ, 1982).

Época do ano em que floresce:*

Outras indicações populares: Adstringente (CRUZ, 1982). Todas as partes da planta, em infusão, cozimento ou extrato são usadas para tratar diabetes (CRUZ, 1982).

* Não encontrado nas fontes pesquisadas.

Princípios ativos: Tanino responsável pelas propriedades adstringentes (PENNA, 1921 ; CRUZ, 1982); Glicopeptídeo (GRÜNE, 1979); alcalóide (mircina). (COSTA, 1975)

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: Diversos trabalhos realizados no Brasil, no início do século, foram revistos pelo prof. Almeida Costa (COSTA, 1975). Mais recentemente a Dra. Úrsula Grüne desenvolveu estudos fitoquímicos e farmacológicos da planta apontando a capacidade de reuzir a absorção intestinal de glicose. (GRÜNE, 1979)

QUIXABEIRA

Sinonímia popular: quixaba, rompe gibão (CORRÊA, 1984);

Nome científico: Bumelia sertorum Mart. (CORRÊA, 1984)

Família: Sapotáceas. (CORRÊA, 1984)

Parte usada: A árvore, de 10-15m de altura, possui frutos comestíveis (adocicado); cascas também são empregadas. (CORRÊA, 1984) Folhas (MODESTO-FILHO, 1989).

Origem: Brasil.

Estados onde é encontrada: “privativa dos sertões” (PENNA, 1921, p. 332), “do Piauí até o norte de Minas Gerais” (CORRÊA, 1984). Região nordeste do Brasil. (BRAGA, 1984 ; NAIK, 1991)

Época do ano em que floresce:*

Outras indicações populares: “o cozimento da entrecasca é empregado para combater boubas” (PENNA, 1921, p. 332) A casca possui propriedades adstringentes. (CORRÊA, 1984)

Princípios ativos: ácido bássico (NAIK, 1991).

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: ensaios pré-clínicos por Reinaldo Nóbrega de Almeida, do Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais da Universidade Federal da Paraíba. (ALMEIDA, 1986) Ensaios pré-clínicos e clínicos, por João Modesto Filho et al. (1986, 1988, 1989), do Departamento de Medicina Interna da mesma Universidade.

* Não encontrado nas fontes pesquisadas.

ROMÃ

Sinonímia popular: Romeira (COIMBRA, 1958 ; CRUZ, 1982), fruto da romanzeira (COIMBRA, 1958), Punica de muitos grãos (PENNA, 1921).

Nome científico: *Punica granatum* Linné.

Família: das Myrtáceas.

Parte usada: casca do caule e da raiz (Farm. Bras.) (COIMBRA, 1958), flores e frutos (MORGAN, 1982).

Origem: África (BALMÉ, 1982 ; CRUZ, 1982 ; PENNA, 1921); Ásia Ocidental (CORRÊA, 1978, p. 97).

Estados onde é encontrada: aclimatada em todo o país.

Época do ano em que floresce: verão (BALMÉ, 1982), junho e julho (PENNA, 1921).

Outras indicações populares: a casca do fruto é adstringente e utilizada, em forma de decocção, contra a diarreia, as flores são também adstringentes. A casca da raiz “é um dos melhores remédios que temos contra a teníase. O suco dos frutos é refrescante e possui grandes virtudes medicinais. O cozimento das folhas serve para lavar os olhos inflamados. A casca da fruta tem reconhecida ação antidiarréica. As folhas secas e pulverizadas, cozidas, combatem a metrorragia; as folhas se empregam externamente, amassadas em cataplasma nas lesões cutâneas fechadas; tenífuco; inflamações da boca”; inflamações da gengiva e da garganta; diurético; intestino (cólicas e diarreia).

Princípios ativos: toda planta contém tanino em grande quantidade; entre os princípios ativos dos quais é rica, temos: pelieterina, isopelieterina e ácido gálico, para citar alguns (BALMÉ, 1982). Peletierina, isopelieterina, pseudo-peletierina; metilpeletierina, amido, ácido gálico e granadotânico, manita, matérias resinosas pécicas, etc. (COIMBRA, 1958 ; CORRÊA, 1978).

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante: ensaio pré-clínico do epicarpo, tese de Mestrado em Farmacologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, por Denir Nogueira, sob orientação do prof. Nuno Álvares Pereira. (NOGUEIRA, 1984, 1986)

SÁLVIA

Sinonímia popular: sálvia, selima fina, salva das boticas, salva dos jardins, salva ordinária.

Nome científico: *Salvia officinalis*.

Família: Labiadas.

Parte usada: toda a planta.

Origem: Brasil.

Estados onde é encontrada:*

Época do ano em que floresce: a partir do mês de maio (FONT-QUER, 1962).

Outras indicações populares: é utilizada na asma, boca (estomatite, inflamação), brônquios (catarro), cansaço, coqueluche, coração, diabetes, esgotamento nervoso, digestão, feridas, galactorréia (PENNA, 1921), estimulante.

Princípios ativos: ácidos orgânicos, óleo essencial, substâncias gomosas, resinosas, tânicas (BALMÉ, 1982).

Pesquisas realizadas sobre o efeito hipoglicemiante:*

Efeitos tóxicos: Pode causar bradicardia e ser tóxico para o sistema nervoso. Contra-indicado para gestantes (estimula as contrações uterinas), nutrízes (reduz a secreção do leite materno) e lactentes. (TESKE, TRENTINI, 1994, p. 212).

Na Tabela 1 é apresentada uma sinopse das plantas brasileiras mais citadas nas referências bibliográficas. (BALMÉ, 1982 ; COIMBRA, 1958 ; CORRÊA, 1984 ; MARTINS, 1989).

* Não encontrado nas fontes pesquisadas.

TABELA 3 – PLANTAS BRASILEIRAS ANTIDIABÉTICAS*

	NOME POPULAR	SINÓNÍMICA	NOME CIENTÍFICO	PARTE USADA
1	abagiru	bagiru	<i>Chrysobalanus icaco</i>	folhas
2	bardana	carrapicho-grande, pega massa	<i>Arctium lappa</i>	raiz, sementes, folhas
3	cajueiro	acaju	<i>Anacardium occidentale</i>	cascas, folhas, frutos
4	carambola	camerunga	<i>Averrhoa carambola</i>	raízes, folhas
5	carqueja	carqueja amargosa	<i>Baccharis genistelloides</i>	toda
6	dente-de-leão	alface-de-cão, taraxaco	<i>Taraxacum officinale</i> ; <i>Sonchus asper</i> (L.)	folhas
7	estévia	kaahêtte	<i>Stevia rebaudiana</i>	folhas
8	eucalipto	árvore da febre	<i>Eucalyptus globulus</i>	folhas
9	graviola	jaca-de-pobre, graviola do Norte	<i>Anona muricata</i>	raiz, fruto, folhas
10	jambo	jambo vermelho, jambo rosa	<i>Eugenia jambolana</i> , <i>Eugenia jambosa</i>	polpa do fruto, caroço
11	jambolão	jamelão	<i>Syzygium jambolanum</i>	fruto
12	jucá	pau-ferro, jacaína	<i>Caesalpineia ferrea</i>	cascas, sementes, raízes, favas
13	melão-de-são-caetano	erva-de-são-caetano	<i>Mormodica charantia</i>	fruto
14	pata-de-vaca	unha-de-vaca, mororó	<i>Bauhinia forficata</i>	folhas
15	pedra-hume-caá	insulina vegetal	<i>Myrcia Multifora</i> , <i>M. sphaerocarpa</i>	folhas, toda
16	quixaba	quixabeira, sacutiaba	<i>Bumelia sartorum</i>	folhas
17	romã	punica de muitos grãos, romeira	<i>Punica granatum</i>	caule e raiz; flores e frutos
18	sálvia	selima fina, salva dos jardins	<i>Salvia officinalis</i>	toda a planta

* Em negrito as plantas com estudos farmacológicos pré-clínicos ou clínicos.

“O reino vegetal, fonte dos alimentos que nós comemos e do oxigênio que respiramos, anunciará à humanidade a medicina do futuro.”

Fletcher Hyde, 1982.

8 PLANTAS ANTIDIABÉTICAS NO MUNDO

Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança

Neste artigo são resumidos alguns dos principais estudos farmacológicos pré-clínicos e clínicos com plantas antidiabéticas, realizados no mundo. Em alguns deles foi possível obter informações mais detalhadas sobre a metodologia, o tipo de agente usado para induzir diabetes ou a hiperglicemia (sobrecarga de glicose, adrenalina etc.). Outros dados que buscamos anotar foram a parte da planta, a forma de preparo, a via de administração e outras indicações populares. Os trabalhos realizados no Brasil encontram-se no artigo Plantas antidiabéticas no Brasil.

Se um vegetal é utilizado tradicionalmente para um mesmo propósito em mais de um país, este fato pode sugerir a possibilidade de que tenha ocorrido intercâmbio cultural entre os mesmos, ou que a indicação terapêutica tenha sido uma descoberta independente. O conhecimento dos recursos fitoterápicos de outros países poderá revelar novos agentes, fundamentar novas pesquisas e, até mesmo, embasar o seu emprego em determinadas regiões de um país continental como o Brasil.

Marles e Farnsworth (1994) apontam as vinte espécies vegetais antidiabéticas mais usadas em todo o mundo, a partir das informações catalogadas pelo NAPRALERT (Natural Products Alert). Este banco de dados informatizado está localizado na Universidade de Illinois, Chicago. Na lista dessas plantas (tabela a seguir), das quais dezessete são encontradas na Índia, muitas também existem no território brasileiro.

PLANTAS ANTIDIABÉTICAS MAIS USADAS NO MUNDO

Adaptado de Marles e Farnsworth (1994)

PLANTAS ANTIDIABÉTICAS MAIS USADAS NO MUNDO

NOME CIENTÍFICO	FAMÍLIA	NOME POPULAR NO BRASIL*	PAÍSES ONDE É ENCONTRADA
<i>Mormodica charantia</i>	Cucurbitaceae	melão-de-são-caetano	Arábia Saudita, África Ocidental, Paquistão, Índia, Sri Lanka, Tailândia, Fiji, Bimini, Panamá, Porto Rico, Belize, Jamaica, Trinidad, Ilhas Virgens, Inglaterra
<i>Cathartus roseus</i>	Apocynaceae	vinca-rosa	Austrália, Inglaterra, Tailândia, Natal, Moçambique, Índia, Filipinas, Vietnam, República Dominicana, Jamaica
<i>Anacardium occidentale</i>	Anacardiaceae	cajeeiro	Equador, Colômbia, México, Venezuela, Jamaica, Madagascar, Índia, Tailândia, Inglaterra,
<i>Syzgium cumini</i>	Myrtaceae	jamelão	Índia, Paquistão, Tailândia, Índia Ocidental, EUA, Portugal
<i>Eucalyptus globulus</i>	Myrtaceae	eucalipto	Índia Ocidental, México, Guatemala, China
<i>Lupinus albus</i>	Fabaceae	tremoço (?)	Ilhas Canárias, Índia, Israel, Portugal, Marroco
<i>Trigonella foenum-graecu</i>	Fabaceae	feno grego	Israel, Egito, França, Índia
<i>Aloe vera</i>	Lilaceae	babosa	Haiti, Índia, Tunísia, Kwait, Arábia Saudita
<i>Allium cepa</i>	Lilaceae	cebola	Índia, Arábia Saudita, Norte da África, Peru
<i>Allium sativum</i>	Lilaceae	alho	Índia, Arábia Saudita, México, Venezuela
<i>Tecoma stans</i>	Bignoniaceae	ipê amarelo de jardins	Índia, México, Guatemala, Ilhas Virgens, Cuba
<i>Urtica dioica</i>	Urticaceae	urtiga européia	Inglaterra, EUA, Guatemala, Nepal, Índia
<i>Taraxacum officinale</i>	Asteraceae	dente-de-leão	Europa, Costa Rica, México, EUA
<i>Kyllinga monocephala</i>	Cyperaceae	-	Índia, Etiópia, Indonésia, América do Sul
<i>Phyllantus emblica</i>	Euphorbiaceae	-	Índia, Nepal, Tibet, Paquistão
<i>Phyllantus niruri</i>	Euphorbiaceae	quebra-pedra	Indonésia, Índia, Índias Ocidentais, Brasil
<i>Azadirachta indica</i>	Meliaceae	-	Índia, Fiji, Arábia Saudita, Trinidad
<i>Morus alba</i>	Moraceae	amoreira branca	Índia, URSS, China, Peru
<i>Poterium acastrifolius</i>	Rosaceae	-	Espanha, Grécia, Síria, Israel
<i>Daucus carota</i>	Apiaceae	cenoura	Índia, China, Inglaterra, EUA

Adaptado de Marles e Farnsworth (1994)

* Colaboração do professor Paulo Cesar Ayres Fevereiro.

1. ENSAIOS FARMACOLÓGICOS PRÉ-CLÍNICOS

Sementes, folhas e brotos da *Achyranthes aspera* L., *Amarantaceae*, têm sido usados há séculos para variados fins (de afecções renais e brônquicas). Diversas doses do pó da planta inteira e certos extratos aquosos e metanólicos foram usados no Paquistão para o estudo dos efeitos sobre a glicemia em coelhos normais e aloxanizados. Nas doses de 2, 3 e 4g/kg o pó da planta obteve efeito hipoglicemiante dose-dependente, tanto em animais sadios quanto aloxanizados. Os extratos aquoso e metanólico também foram eficazes. O estudo da toxicidade aguda (7 dias), em coelhos, não revelou qualquer efeito adverso até a dose de 8g/kg por via oral (VO) Akhtar et al. (1991) acreditam que a planta atue por fornecer elementos necessários à célula β como cálcio, zinco, magnésio, manganês e cobre.

Considerado na Europa um adjunto útil no tratamento do diabetes mellitus, o *Agricus bisporus* (cogumelo comestível comum) aumentou a sensibilidade à insulina em camundongos e uma lecitina dele extraída estimulou a secreção do hormônio, em outro estudo com ratos normais. O princípio ativo não foi identificado (BAILEY, 1989).

Outros cogumelos são também empregados, como a *Amanita phalloides* (“stinking amanita”), que causou queda na glicemia de indivíduos normais. Nos casos de envenenamento, provavelmente o efeito é devido à neuroglicopenia por depleção do glicogênio hepático e necrose hepática. Outro cogumelo “antidiabético”, não cultivável, o *Coprius comatus* (ink cap ou lawyer’s wig) também baixou a glicemia em ratos e camundongos normais, mas, se for consumido em excesso, pode acumular metais pesados e conseqüentemente ter ação tóxica. (BAILEY, 1989)

Muitas algas têm sido reportadas como úteis no tratamento do diabetes mellitus, como, por exemplo, certas espécies de *Sargassum*, *Cystoseira* (*Phaeophyceae*), *Corallina* e *Pterocladia* (*Rhodophyceae*). Algumas espécies de *Laminaria*, tidas como úteis no tratamento do bócio, também provocam queda nos níveis de colesterol e pressóricos. Espécies de *Fucus* têm sido usadas contra o bócio, obesidade e diabetes. (LAMELA, 1989) A *Corallina rubens* foi submetida a estudos fitoquímicos e farmacológicos que revelaram a existência de diferentes frações proteicas, com propriedades lipolíticas e hipoglicemiantes. Seus constituintes são,

dentre outros, lipídeos e vitamina B₁₂. (GÜVEN, 1975)

O consumo de diversos medicamentos vegetais reduziu a taxa de hiperglicemia em camundongos com diabetes induzido pela estreptozocina. Dentre eles estão: folhas de *Agrimonia eupatoria* (“agrimonia”), folhas de *Eucalyptus globulus* (eucalipto), sementes de *Coriandrum sativum* (“coriander”) e frutos (“berries”) de *Juniperus communis* (“juniper”) (BAILEY, 1989).

Na Espanha, os extratos etanólicos das algas *Laminaria ochroleuca*, *Saccorhiza polyschides* e *Fucus vesiculosus* foram administrados por VO e soluções cruas de polissacarídeos e proteínas de *Himantalia elongata* e *Codium tomentosum*, por via EV, num estudo da propriedade hipoglicemiante em coelhos, observando-se, ainda, o efeito sobre o triglicerídeos séricos. Os extratos etanólicos foram dados nas concentrações de 5, 10 e 20g/kg peso e as coletas de sangue basal, 1, 3, 6 e 8 horas. Não foram encontrados resultados significativos com os extratos etanólicos das 3 primeiras algas nas referidas dosagens. Já os polissacarídeos e proteínas extraídos da *H. elongata* causaram uma significativa redução na glicemia 8 horas após a administração EV. Na dose de 5mg/kg/EV, o polissacarídeo cru baixou a glicemia em cerca de 18% em coelhos normais e em 50% nos coelhos aloxanizados, enquanto que a solução de proteína da mesma alga (200mg-400mg/kg) provocou queda de cerca de 30% em coelhos diabéticos. Na dose de 10mg/kg, a queda da glicemia com a *H. elongata* foi menor. Não se observou qualquer resultado significativo com a *Codium tomentosum*. (LAMELA, 1989)

Jain et al. (1973) apresentam resultados de estudos em que o *Allium cepa* (cebola), que possui efeito hipolipemiante e atividade fibrinolítica, e o *A. sativum* (alho) causaram queda nos níveis glicêmicos de coelhos, num estudo que utilizou 4 grupos: água destilada (controle), suco de 25g de alho, suco de cebola (25g) e a tolbutamida. Os percentuais máximos de redução na glicemia obtidos pelos grupos foram, respectivamente, $1,8 \pm 0,5$; $7,1 \pm 1,4$; $12,4 \pm 1,2$; $19,6 \pm 2,3$ (tolbutamida a 0,25/kg). Um estudo prévio mostrando o efeito hipoglicemiante do alho, utilizando a dose de 2,5g (VO) em coelhos, foi desenvolvido por Brahmachari et al. (1962), na Índia, em 1962. A substância hipoglicemiante presente na *Allium cepa* (cebola), APDS, mostrou-se, também, capaz de provocar a queda dos ácidos graxos livres no sangue dos animais. (AKTHAR, 1985) Outras observações com as espécies de *Allium*

são discutidas em ensaios clínicos.

Os efeitos agudos e crônicos do exudato das folhas da aloe, *Aloe barbadensis* Miller (sinonímia, *Aloe vera* L., no Brasil conhecida como babosa), e o princípio amargo (PAM) sobre a glicemia em camundongos aloxanizados foram estudados por Ajabnoor et al. (1990). A aloe foi administrada por VO na dose de 500mg/kg, e o princípio amargo, via IP (5mg/kg). O efeito hipoglicemiante de uma única dose oral foi insignificante, enquanto o PAM produziu efeito significativo e que se estendeu por 24 horas, tendo um pico após 8 horas. Nos estudos crônicos, a aloe foi administrada duas vezes ao dia, e o PAM em dose única por 4 dias. O máximo de queda na glicemia foi observado no 5º dia, em ambos os casos. O mecanismo de ação parece envolver o estímulo à síntese e/ou liberação de insulina da célula β de Langerhans.

A *Aloe vera* contém diversos polissacarídeos que são hipoglicemiantes em camundongos, e a ingestão crônica da seiva seca dessa planta baixou as concentrações de glicose em camundongos diabéticos. O mesmo ocorreu com cinco pacientes com diabetes mellitus tipo II acompanhados por períodos de 4 a 14 semanas. (GHANNAM, 1986 ; BAILEY, 1989)

O decocto da *Artemisia abyssinica*, planta inteira, causou significativa queda na glicemia em camundongos aloxanizados, durante um período de 6 horas, com uma única dose administrada por VO. Entretanto, houve um aumento na glicemia, 2 e 4 horas após a administração do decocto, em camundongos normais (atribuído ao stress da coleta). A mesma observação foi feita nestes animais quando tratados com solução salina (grupo controle). (MOSSA, 1985)

A *Artemisia herba alba*, da família das Compostas, existe em diversas regiões do mundo, como o norte da África, Sinai, Jordânia, Síria, Iraque, Irã e Afeganistão. No Iraque, a decocção de suas folhas e de seus gravetos frescos é empregada no diabetes. Em outros países do Oriente Médio essa planta é tida como anti-helmíntica. Fato curioso é que já foram confirmadas, experimentalmente, as seguintes propriedades: antibacteriana, antimalárica e inseticida de outras espécies de *Artemisia*.

Como parte de um screening de plantas regionais, a *Artemisia herba alba* foi coletada na primavera e empregada à parte aérea, após secagem, pulverização e extração com 500ml de água destilada,

com posterior filtração e evaporação do filtrado a 40°C. O extrato obtido, constituindo 17,04% do material inicial, foi dissolvido em água e administrado via intragástrica com a ajuda de uma cânula (2ml/kg). Administrou-se a dose de 0,39g/kg (equivalente a 2,3g/kg da planta crua) por via oral.

Os coelhos, pesando de 1.000 a 1.300g, foram mantidos com dieta regular de alfafa e água. O extrato foi administrado em animais normais e diabéticos (glicemia entre 300 e 500mg%) com 150mg/kg de aloxano, 48 horas antes do estudo e os testes controle com solução salina. Amostras de sangue foram colhidas da veia auricular nos tempos 0, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas, após a administração do extrato e os resultados, analisados pelo teste t de Student.

A DL 50 foi calculada pelo método de Litchfield e Wilcoxon (1949),¹ sendo utilizados 6 grupos de 6 ratos albinos machos (25 a 30g), nos quais foi administrado o extrato aquoso por via intraperitoneal. A DL 50 obtida foi de 3,6g/kg do extrato, que representa 21,3g/kg da planta crua pulverizada. Investigações fitoquímicas já isolaram, da *A. herba alba*, santoninas, lactonas sesquiterpenos, flavonoides e componentes do óleo essencial.

O estudo concluiu que a *A. herba alba* causa queda significativa dos níveis glicêmicos, tanto em coelhos normais quanto nos diabéticos. A hipoglicemia, tempo-dependente, foi máxima na 6ª hora, sendo de 30% nos normais e de 20% nos aloxanizados, comparados com o controle (solução salina). Não ocorreram mudanças significativas na atividade motora espontânea, na temperatura retal, no comportamento, na ingestão de água ou alimentos ou na morfologia visceral. Embora o trabalho endosse o uso popular da planta, Twaij et al. (1988) consideram que novas pesquisas são necessárias para o isolamento do princípio ativo e a caracterização do mecanismo de ação, ainda desconhecido.

Al-Khazraji et al. (1993) organizaram um protocolo onde diferentes partes da *A. herba alba* foram administradas em ratos adultos Wistar sadios, e obtidas amostras de sangue nos tempos 0 e 1, 2, 3, 5 e 7 horas, após os extratos na dose de 390mg/kg. Não foi obtido efeito hipoglicemiante no extrato aquoso das raízes, mas foram notados melhores resultados com as folhas do que com o caule. Um grupo de animais, submetido ao extrato metanólico da parte aérea da planta, não apresentou alterações significativas nos níveis glicêmicos, quando comparado com solução controle, em animais sadios em jejum. Há possibilidade de a ausência de

resposta estar vinculada à incapacidade da extração do princípio ativo pelo metanol ou a presença de algum antagonista do agente ativo no extrato metanólico. Al-Khazraji et al. sugerem novos experimentos com extratos com outros solventes orgânicos, antes que se faça uma conclusão final sobre as características químicas dos agentes hipoglicemiantes deste vegetal. A DL_{50} encontrada foi de 4,4958g/kg, pelo método de Litchfield e Wilcoxon, o que corresponde a 20,54g do pó da parte aérea da planta crua/kg de peso corporal.

As divergências entre os resultados de Al-Khazraji (1993) e os de Twaij (1988) podem ser explicadas pelos seguintes fatores distintos nos dois estudos: o local onde a planta foi coletada, a sua maturidade e tempo que foi armazenada e o método de extração.

Além do diabetes mellitus, a *Anemarrhena asphodeloides* é também empregada na medicina oriental como antitérmico, sedativo, anti-inflamatório e diurético. Extratos aquosos da planta crua administrados por via oral provocam queda na glicemia de camundongos e coelhos normais e diabéticos pelo uso do aloxano. Takahashi et al. (1985) empenharam-se no isolamento dos princípios ativos, identificados como glicans, sendo chamados de anemaranas A, B, C e D. Administrados em camundongos normais e aloxanizados nas concentrações de 10, 30 e 100mg/kg por via intraperitoneal, estes glicans mostraram efeito hipoglicemiante dose-dependente, sendo mais potente o anemaran B. As glicemias foram obtidas entre as 7 e 24 horas após a administração do princípio ativo.

Fernando et al. (1989), no Sri-Lanka, pesquisaram o efeito agudo do extrato aquoso da *Asteracanthus longifolia* em ratos machos. A planta inteira, incluindo as raízes, foi cortada em pedaços, fervida com 800ml de água destilada durante 3 horas. A seguir o líquido foi filtrado, e o volume final reduzido a 200ml por fervura. O protocolo criou 3 grupos, com 6 animais cada um, administrando ao grupo controle 10ml/kg de água destilada. O grupo II recebeu o extrato da planta a 10ml/kg, e o III foi tratado com tolbutamida 10ml/kg (solução com 150mg da droga em 100ml de água destilada). O estudo abrangeu, também, o efeito da *A. longifolia* sobre o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) no animal. Os autores confirmaram a propriedade hipoglicemiante da planta, especialmente após 4 horas da sua administração e melhor resposta ao TOTG, provavelmente por mecanismo de ação similar ao das sulfoniluréias.

A *Azadirachta indica* (“neem”) é uma planta de uso comum na Índia por possuir diversas propriedades, tais como hipoglicemiante, anti-séptica, antiulcerosa e antiinflamatória. A fração hidrossolúvel do extrato aquoso das suas folhas mostrou-se um potente agente hipoglicemiante em ratos hiperglicêmicos pelo uso de glicose ou adrenalina, mas foi ineficaz em ratos normais ou com diabetes induzido pela estreptozocina (STZ). (CHATTOPADHYAY, 1993)

O extrato aquoso das folhas da *Bambusa dendrocalamus* causou significativa queda na glicose plasmática, tanto em coelhos normais quanto nos aloxanizados. O efeito persistiu por 96 horas. Já o extrato alcoólico da *Barleria cristata* causou hipoglicemia em ratos albinos. (RABMAN, 1989)

A *Brassica oleraceae* var. *gongylodes* (“knol-khol”), *Cruciferae*, é ingerida como alimento em toda a Índia, tanto por diabéticos quanto por indivíduos normais. O extrato aquoso da planta foi administrado a ratos normais e diabéticos, sendo preparado com 200g do bulbo fresco, cortado em pequenos pedaços e submetido a decocção com 400ml de água destilada até obter 100ml. O concentrado foi, a seguir, filtrado em pano fino e se obteve uma concentração equivalente a 2 gramas da planta por mililitro. Novo extrato era preparado a cada 3 dias e mantido no refrigerador. (SRINIVAS, 1993)

A hiperglicemia foi provocada no animal com o aloxano (60mg/kg) na veia da cauda, e, 3 horas depois, 100mg de glicose IP para antagonizar hipoglicemia severa pela droga. Foram constituídos 3 grupos, cada qual com 6 ratos. O primeiro recebeu a *B. oleraceae* na dose de 36g/kg (calculado segundo tabela de conversão descrita por Paget, 1964, p. 143-145), correspondendo ao dobro dos 200g ingeridos por seres humanos, em média. O segundo, tolbutamida (45mg/kg, correspondendo a 500mg em humanos) e o terceiro, grupo controle, recebeu apenas um volume correspondente de água. Amostras de sangue foram colhidas nos tempos basal, 30 minutos, 1, 2, 4, 6 e 8 horas após a administração da planta e as glicemias medidas com glicosímetro. A atividade hipoglicemiante surgiu na 2ª hora e se estendeu até a 6ª hora no grupo de não diabéticos, enquanto nos aloxanizados a queda iniciou-se na 1ª hora indo até 8 horas. Não se isolou o princípio ativo e não foi dosada insulinemia, mas, considerando os resultados com animais mantidos em jejum, acreditam os autores que o mecanismo seja independente do comprometimento da absorção intestinal de

glicose. (SRINIVAS, 1993)

A *Caesalpinia bonducella*, sinônimo de *C. crista*, Leguminosa, é também usada na Índia como antipirético, anti-inflamatório, antidiarréico. Utilizando doses empiricamente baseadas no uso tradicional, foi administrado o pó da semente da planta a coelhos (grupos de 6). Dos quatro grupos de coelhos normais (peso de 1,5-2kg), três receberam 20ml de suspensão com, respectivamente, 0,5, 1 e 1,5g do pó da semente/kg de peso, e um grupo controle recebeu apenas 20ml de água destilada. Os 4 grupos foram observados num ensaio agudo, com coletas de sangue basal, 4, 12 e 24 horas após. Três grupos de 6 animais foram submetidos ao aloxano (150mg/kg) para indução do diabetes (glicemias acima de 200mg%) e acompanhados num estudo de 10 dias.

O primeiro grupo recebeu solução com o pó da semente da *C. bonducella* na dose de 1,5g/kg peso; o 2º, fenformin (125mg/dia/coelho) e o último apenas água destilada. O protocolo não avaliou a resposta aguda à administração da planta aos animais diabéticos, mas caracterizou maior queda na glicemia (36,5%), após 12 horas, no grupo de coelhos normais que receberam dose única da planta, na dose máxima. O efeito hipoglicemiante foi moderado, após quatro (22,3%) e 24 horas (20,4%). Nos animais tratados por 10 dias, recebendo água ad libitum e ração padrão, constatou-se progressiva queda na glicemia (dosada no basal e após 3, 5 e 10 dias), sendo menores os valores no último dia do experimento. O grupo que recebeu a biguanida (fenformin) também mostrou queda na glicemia, mas o que recebeu água destilada apresentou aumento. No grupo de coelhos normais, Rao et al. (1994b) acreditam que houve efeito hipoglicemiante indireto, provavelmente pelo aumento da secreção de insulina, enquanto nos coelhos aloxanizados a ação parece estar ligada à redução da absorção intestinal da glicose.

Explicação semelhante para o efeito anti-hiperglicemiante foi sugerido em trabalhos realizados na Índia com as sementes da *Cajanus cajan* e as folhas da *Ocimum santum*. Não há registro da dosagem de peptídeo C (podendo-se questionar possível efeito residual de estimulação da célula beta), nem do peso inicial e final dos animais no grupo aloxanizado (por exemplo, há modificação no volume alimentar ingerido e, conseqüentemente, no peso com o uso da planta?). Não se definiu o mecanismo de ação. (RAO, 1994b)

Na Índia, um estudo compara o efeito hipoglicemiante da *A. Cassia* alata com a glibenclamida 0,025mg/kg e discute o possível mecanismo de ação da erva e tempo necessário para ação. Foram utilizados 50 animais, sendo 10 por grupo, e diferentes concentrações da *C. alata*: 100, 200, 400mg/kg. Constatou-se que o extrato não produz efeito sobre os níveis glicêmicos em animais normais, mas foi eficaz em cães com diabetes induzido pela estreptozotocina. (MORRISON, 1982) Palanichamy et al. (1988) administraram o extrato das folhas, também em ratos normais diabéticos (com a stz) e compararam os resultados com a glibenclamida. Semelhante ao estudo anterior, o extrato só produziu efeito sobre os níveis glicêmicos dos diabéticos.

Infusões e decocções da *Catharanthus roseus* (“periwinkle”, no Brasil, conhecida como vinca-rosa) já foram muito utilizadas no diabetes. A administração crônica de extratos aquosos das folhas não afetou o equilíbrio da glicose em camundongos saudáveis e nos diabéticos (pela STZ). Entretanto, muitos dos principais alcalóides isolados, incluindo leurosina, vindolina, vindolinina e catharanthina, exibiram efeito hipoglicemiante moderado dentro de 2-5 horas em ratos normais, mas nenhum resultado suficientemente potente para encorajar investigações posteriores. Além disto, o uso clínico da planta resulta em efeitos citotóxicos e neutotóxicos. (BAILEY, 1989)

Extratos das folhas e flores da *Centaurea corubionensis* reduziram os níveis de glicêmicos em ratos com hiperglicemia glicose-induzida, mas não foi registrado qualquer efeito em animais aloxanizados. (RAHMAN, 1989)

A *Coccinia indica* é remédio caseiro na Índia, sendo o suco fresco das raízes, caule e folhas usado para tratar DM. Brahmachari et al. (1963) administraram extratos alcoólicos e aquosos da raiz em coelhos e compararam com o efeito da tolbutamida (sulfoniluréia). Na dose de 1,25g/kg, os extratos foram oferecidos por via oral e apresentaram efeito dose-dependente. (MINGOIA, 1967)

Segundo revisão de Melo-Lima e Ribeiro-da-Silva (1995), a Con A é uma lecitina vegetal, que interfere no metabolismo dos carboidratos e mimetiza efeitos da insulina em células gordurosas isoladas. Curiosamente, foi demonstrado que as alterações glicêmicas que produz são dependentes do sexo do animal, onde os machos têm hiperglicemia e as fêmeas hipoglicemia. Estudando os grupos-controle e tratado com a Con A, os autores evidenciaram que as

alterações na glicemia de ratos são dose e tempo-dependentes, moduladas pelo SNA e envolvendo os produtos da ciclooxygenação do ácido araquidônico.

O efeito hipoglicemiante das sementes da *Cuminum nigrum* foi avaliado por um protocolo de estudo pré-clínico muito interessante, montado por Akhtar et al. (Paquistão, 1985), utilizando coelhos normais e aloxanizados, divididos em 20 grupos com 6 animais cada um. Amostras de sangue foram colhidas nos tempos 0, 4, 8, 10, 12, 16, 20 e 24 horas após a planta. Os doze grupos, I a XII, de animais normais (não diabéticos) receberam o seguinte tratamento:

1. Grupo I, apenas água;
2. Grupo II ao V, concentrações de 1, 2, 3 e 4g da semente em pó/kg de peso corporal suspenso em 20ml de água;
3. Os animais dos grupos VI a VIII receberam 4, 6 e 8g/kg do extrato aquoso;
4. Grupos IX e X, o extrato metanólico equivalente a 4 e 8g/kg;
5. Grupos XI e XII, 200mg/kg de tolbutamida.

O grupo XIII, composto por animais aloxanizados (150mg de aloxano/kg), tomou apenas 20ml de água, a exemplo do que ocorreu com o grupo I.

Os grupos XIV e XV: 2 e 4g/kg das sementes em 20ml de água.

Os grupos XVI e XVII: extrato metanólico nas concentrações de 4 e 8 g/kg. Os restantes receberam tolbutamida na dose de 250 a 500mg/kg de peso corporal. (AKHTAR, 1985; RAHMAN, 1989).

Os resultados mostram um efeito hipoglicemiante, estatisticamente significativo, com as sementes do *C. nigrum*, em animais aloxanizados e normais. Não se constatarem alterações relevantes nos valores dos lipídeos totais antes e após o uso da planta, ou efeitos tóxicos nas dosagens utilizadas, até 7 dias após o experimento. Segundo Akhtar (1985), as sementes da planta parecem conter um ou mais princípios ativos hipoglicemiantes, agindo com mecanismo semelhante à insulina, em animais aloxanizados. Nos coelhos normais, a substância talvez apresente ação estimuladora sobre a secreção de insulina, bem como o efeito direto insulina-símile.

A fração aquosa do extrato metanólico dos rizóforos de *Dioscorea japonica* e *Dioscorea batatas* exerceram efeitos hipoglicemiantes

variados na administração IP. Glicans A, B, C, D, E e F mostraram efeitos importantes em ratos normais e tornados hiperglicêmicos com o aloxano. (RAHMAN, 1989) O extrato cru da *Dioscorea dumetorum* Kunth, *Dioscoreaceae*, mostrou-se agente hipoglicemiante eficaz em ratos e coelhos. Dos tubérculos desta planta africana foi extraído o princípio ativo – a dioscoretina –, que confirmou os efeitos do vegetal em coelhos diabéticos. (IWU, 1990b,c)

Brahmachari (1961) analisou os efeitos de duas plantas conceituadas na Índia no tratamento do diabetes mellitus: a *Eugenia jambolana* Lam. (sementes) e o *Ficus bengalensis* Linn. (casca). O extrato etanólico foi administrado a grupos de coelhos normais, em doses de 500mg a 3g por animal, e os resultados comparados com a tolbutamida, tendo sido confirmado o efeito hipoglicemiante.

Um glicosídeo flavonoide, o bengalenosídeo, isolado do extrato aquoso da casca da *Ficus bengalensis* (“banyan tree”), tradicionalmente utilizada na África, exerceu moderado efeito na glicemia de coelhos normais e diabéticos (pelo aloxano). O extrato aquoso foi ineficaz em animais pancreatectomizados e doses modestas foram tóxicas em algumas espécies. (BAILEY, 1989)

O extrato aquoso da casca da raiz da *Ficus religiosa*, Linn. foi aplicado em coelhos e mostrou-se eficaz em controlar a hiperglicemia induzida pela administração oral de glicose. (BRAHMACHARI, 1962)

No século sexto, o médico indiano Sushurta prescreveu uma mistura de vegetais, para os pacientes diabéticos, incluindo a *Gymnema sylvestre* (“gurmar”). A planta é, ainda hoje, usada no tratamento do DM II na Ásia e foi estudada em coelhos normais e aloxanizados. O vegetal parece atuar em parte pelo aumento da secreção de insulina, sendo ineficaz em animais pancreatectomizados. O efeito hipoglicemiante foi lentamente gerado, mantido e atribuído a um glicosídeo. Em coelhos diabéticos, pelo uso do aloxano (consumo de 250mg/kg/d de folhas pulverizadas), a glicemia foi reduzida à metade após 24 horas. Foram observados efeitos, tais como: aumento da glicogênese e do anabolismo proteico, aumento das atividades de enzimas insulino-dependentes como a hexoquinase e a glicogênio-sintase. A dosagem de enzimas e observações histológicas não sugerem lesão em animais diabéticos tratados com a planta, mas, clinicamente, a *G. sylvestre* pode abolir ou reduzir as sensações gustativas de doce e amargo. (SHANMUGASUNDARAM, 1981)

A *Gymnema sylvestre* foi estudada recentemente, e o extrato alcoólico hidrossolúvel das folhas provocou queda na glicemia de ratos em três condições: normais em jejum, com hiperglicemia por sobrecarga de glicose e diabéticos, quando comparados com o grupo tratado com placebo. Os resultados revelaram queda máxima após duas horas de tratamento com o extrato na dose de 500mg/kg. O efeito hipoglicemiante foi diferente nas diversas doses do extrato, no ensaio agudo que durou apenas 3 horas. Chattopadhyay et al. (1993) concluíram que a planta potencializa a liberação de insulina pela célula beta.

A administração do extrato etanólico na *Hammada salicornica*, coletada na província central da Arábia Saudita, apresenta alcalóides, glicosídeos cardíacos, antraquinonas, flavonóides, saponinas, cumarinas, esteróis, taninos, óleos voláteis e bases voláteis, identificados por estudos fitoquímicos. Os camundongos normais tiveram uma discreta elevação na glicemia, enquanto que os aloxanizados sofreram queda, com o pico do efeito na primeira hora. (AJABNOOR, 1984)

Usada na Índia como antidiabética, analgésica, antiinflamatória e antibiótica, a *Ipomoea pescaprae* possui alcalóides e resinas. Um estudo com ratos albinos mostrou que o extrato de suas folhas possui atividade insulínogênica e hipoglicemiante. O efeito estimulatório sobre a secreção de insulina, in vitro, na concentração de 100µg/ml, foi de 58% de aumento (µU/5 ilhotas/hora), sendo dose-dependente, comparável aos resultados obtidos com a clorpromida no mesmo estudo. Após 7 dias de administração, os animais apresentaram aumento no depósito de glicogênio hepático e diminuição da atividade da glicose-6-fosfatase. (KHAN, 1994)

O pó da semente da *Leucaena leucophala* Lam. (koo-babul na Índia), leguminosa, apresentou atividade hipoglicêmica e hipocolesterolêmica em ratos. Suas sementes possuem valor nutricional pela presença de proteínas, aminoácidos, minerais, vitaminas e caroteno. (SINGHAL, 1982)

A *Lupinus termis* (“lupin”), usada por judeus Yenemitas, possui uma fração rica em alcalóides quinolizidina, que exerce um efeito hipoglicemiante fugaz em ratos diabéticos aloxanizados, mas não em ratos normais. (SHANI, 1974 ; BAILEY, 1989)

A *Lythrum salicaria* (“willowstrife”) tem prescrição medicinal desde a Grécia e Roma antigas. Na dose de 4 a 6g/dia, encontra

emprego popular no diabetes. Foram utilizadas diversas partes da planta, em estágio de floração, para se comparar o efeito sobre a glicemia. A flor e o talo foram mais eficazes do que a preparação obtida das folhas. A raiz é inativa, obtendo-se a duplicação da insulenemia após 4 horas, em coelhos normais. (TORRES, 1980 ; BAILEY, 1989)

A *Phaseolus vulgaris* (“harriot bean”; feijão, no Brasil) foi usada antes da disponibilidade de insulina. Um extrato aquoso obtido da sua vagem, chamada de phaseolan, mostrou atividade hipoglicemiante em ratos e coelhos com diabetes aloxano-induzido. (BAILEY, 1989)

Uma preparação usada no Kwait, contendo porções iguais de *Nigella sativa*, *Commophora molmo*, *Aloe vera* (aloe ou babosa do Mediterrâneo), goma arábica e goma asofoetida foi capaz de reduzir a glicemia em ratos normais e diabéticos (com a STZ), sem alterar as concentrações de insulina. (BAILEY, 1989)

Em coelhos normais, o fruto da *Mormodica charantia* não produziu hipoglicemia na dose de 250mg/kg, mas apenas com 500mg, 1g ou 1,5g/kg. O efeito máximo ocorreu na 10ª hora, e, a partir daí, começou a diminuir gradativamente. Em animais aloxanizados, as doses de 250mg e 500mg foram ineficazes. Entretanto, ao empregar 1g e 1,5g a resposta hipoglicemiante foi dose-dependente, sendo máxima após um intervalo de 10 horas. (AKHTAR, 1981)

Os efeitos dos extratos dos frutos da *M. charantia* também foram observados por Day et al. (1990), utilizando camundongos normais e diabéticos (pela STZ). Nos normais, o extrato aquoso foi capaz de diminuir o pico de glicemia induzido pela glicose (administrada VO ou IP), sem alterar a produção de insulina. O extrato aquoso e o resíduo, após a extração com clorofórmio alcalino, reduziram a hiperglicemia em camundongos diabéticos em uma hora. Os resultados sugerem que o extrato planta, administrado por VO, reduz a glicemia independente da absorção intestinal de glicose e envolve um efeito extrapancreático. É sugerida a existência de, pelo menos, dois tipos de princípio ativo hipoglicemiante: um composto, mais rapidamente eficaz, hidrossolúvel, e, um segundo, com ação mais lenta, possivelmente um alcalóide.

Extratos da polpa do fruto, da semente e de toda a *Mormodica charantia*, foram testados em modelos com ratos normais e diabéticos. Os resultados mostram que, durante o TOTG, os picos de

glicemia são obtidos mais precocemente em ratos (15-45 minutos) do que em humanos (nestes, em aproximadamente 60 minutos). O suco da polpa do fruto provocou queda na glicemia de ratos normais ($p < 0,05$ em 120min). O efeito foi mais pronunciado com o extrato metanólico sem saponina ($p < 0,05$ aos 60min e $p < 0,01$ aos 120min). Este suco também obteve efeito hipoglicemiante significativo em ratos normais, quando o extrato foi administrado 45 minutos antes de uma sobrecarga de glicose. O percentual de aumento, acima do valor basal (média “ $\pm$ SE” desvio padrão), foi de 85 ± 10 , no grupo controle contra 54 ± 7 no que recebeu o suco ($p < 0,01$). Nos ratos com DMID (pela STZ), o suco da polpa do fruto não teve efeito significativo sobre a glicemia, no jejum e no período pós-prandial (PPP). Nos modelos de animais com DMNID, o extrato metanólico do fruto isento de saponina produziu um intenso efeito hipoglicemiante, tanto em jejum ($p < 0,05$ em 120min) quanto no PPP.

Os extratos metanólicos das sementes e de toda a *M. charantia* (bem como o extrato metanólico livre de saponinas) não produziram qualquer efeito hipoglicemiante nos ratos normais e naqueles com DMID, nem nos estados de jejum, nem após a sobrecarga de glicose. Extratos da semente e de toda a planta mostraram um efeito fraco, mas de tendência à elevação da glicemia em ratos normais, possivelmente ligado à existência de α, α -trehalose, em grandes quantidades, nestas partes da planta. Ali et al. (1993) sugerem a existência de compostos, diferentes dos glicosídeos saponínicos que, também, possuam efeito hipoglicemiante.

Os experimentos de Karunanayake et al. (1990), do Sri Lanka, com ratos diabéticos (STZ, 50mg/kg), com a administração por 30 dias do suco da *Mormodica charantia* na dose de 10ml/kg, não evidenciou efeito significativo, agudo ou cumulativo, sobre a tolerância à sobrecarga de glicose. As concentrações da hemoglobina glicosilada se mantiveram altas, no grupo que recebeu o suco e no controle. Os autores concluem que é necessária uma reserva pancreática, para que a planta produza efeito sobre a glicemia. Outros estudos com a *Mormodica* serão discutidos adiante.

Curiosamente, até mesmo o fruto verde da bananeira – *Musa sapientum*, Musaceae – é tido na Índia como possuidor de propriedade antidiabética, além de adstringente, antiescorbuto e antiulcerogênica. Rao et al. (1994a) utilizaram coelhos saudáveis e aloxanizados, divididos em grupos de 6, e diferentes concentrações do pó da fruta

verde administrada em protocolo semelhante ao utilizado pelos mesmos autores com a planta *Cesalpinia bonducella*. A resposta máxima foi obtida na 4ª hora, na dose de 1,5g/kg, havendo queda de 32,3% nos índices glicêmicos. O constituinte da *M. sapientum* exerce um efeito hipoglicemiante, dose dependente, em coelhos normais pelo aumento da secreção de insulina. Não houve efeito hipoglicemiante em coelhos diabéticos, a exemplo do que ocorreu com outras plantas como a *Ficus bengalensis*, *Euphorbia prostata* e *Fumaria parviflora*.

A *Mormodica foetida* é utilizada na África Ocidental. Estudos com coelhos normais revelaram um moderado efeito hipoglicemiante. Um glicosídeo comum à *M. charantia*, a charantina, parece ser responsável pelos efeitos da planta. (BAILEY, 1989)

O nopal, *Opuntia streptacantha* Lemaire, é um cacto tradicionalmente utilizado pela população mexicana para o tratamento do diabetes mellitus. Ibañez-Camacho et al. (1979) estudaram o efeito de diferentes formas de preparo do extrato e suco do nopal em coelhos saudáveis e pancreatectomizados, submetidos a coletas seriadas nos tempos 0, 1, 2, 3, 4 e 5 horas, após a sua administração, havendo diminuição da glicemia mesmo em animais com deficiência de insulina. Baseando-se nos resultados de Sisisi, que descobriu a existência de glicose-6-fosfato isomerase na *Opuntia ficus*, foi assim explicado o mecanismo de ação do princípio ativo no metabolismo dos carboidratos.

Sabendo das limitações dos ensaios farmacológicos pré-clínicos, Ibañez-Camacho et al. (1983) avaliaram o efeito do *O. streptacantha* em diferentes animais (cão, coelho e ratos) e, também, em alguns casos onde o aloxano foi administrado após a pancreatectomia (visando eliminar completamente resposta residual da célula β). Os dados confirmam a alteração nos níveis glicêmicos, apenas nos animais com hiperglicemia induzida pela sobrecarga de glicose. O nopal foi ineficaz nos animais normoglicêmicos ou pancreatectomizados.

Oryzarans A, B, C e D das raízes da *Oryza sativa* (arroz) causaram significativa redução dos níveis de açúcar em camundongos normais e nos aloxanizados. Um extrato aquoso do farelo de arroz, administrado por via IP, causou hipoglicemia em camundongos normais e aloxanizados. (RAHMAN, 1989)

O *Panax ginseng* (“ginseng radix”) é empregado pelas medicinas

coreana, chinesa e japonesa. Um grupo de pesquisadores de Tóquio isolou componentes lipossolúveis, saponinas e um terceiro com atividade hipoglicemiante. Utilizando a fração hipoglicemiante do ginseng em camundongos e ratos (mantidos em jejum pelo período de 18 horas antes do experimento), houve diminuição de glicemia nos animais aloxanizados, o que não ocorreu em animais saudáveis. Em doses maiores, o princípio ativo inibiu a hiperglicemia induzida pela adrenalina. Além disto, foi reportada a sua influência sobre o nível sérico dos corpos cetônicos e parece acelerar o metabolismo de carboidratos e lipídeos por mecanismos diretos e/ou indiretos. Kimura et al. (1981) sugerem que a ação do ginseng sobre a glicemia seja indireta em grande parte e dependente da secreção de insulina pela célula β .

Um componente hipoglicemiante do ginseng radix (DPG-3-2), parcialmente purificado, foi obtido a partir de vários métodos de fracionamento. O DPG-3-2 elevou os níveis séricos de insulina em camundongos aloxanizados, bem como a secreção de insulina glicose-induzida, e estimulou a liberação de insulina pelo pâncreas perfundido do rato. Waki et al. (1982) obtiveram estas informações medindo o grau de incorporação da leucina radioativa na insulina e outras frações proteicas durante 2 horas de perfusão do pâncreas do rato e dentro da insulina durante 3 horas de incubação de ilhotas de camundongos. Não se observou aumento da incorporação em animais normoglicêmicos, mas ficou constatado um estímulo na biossíntese da insulina, em cerca de 1,5-1,8 vezes, nos animais com hiperglicemia.

Algumas frações do ginseng radix (hakusan) causam hipoglicemia em camundongos aloxanizados. Kimura et al. (1981) conseguiram abolir este efeito pela aplicação EV de anti-soro contra a insulina bovina (o que não ocorre com fármacos que atuam pelo mecanismo de ação das biguanidas), sugerindo uma ação indireta, pelo aumento da secreção de insulina. Com o DPG-3-2 na dose de 10-50mg/kg a insulinemia subiu nos camundongos diabéticos. A liberação de insulina pelo pâncreas perfundido de rato foi estimulada pela fração do ginseng (0,2mg/ml), mas a potência não foi maior que as sulfoniluréias. O uso da cicloheximida (que inibe a biossíntese da insulina) não modificou, significativamente, o aumento da secreção da insulina promovida pela mistura DPG-3-2/glicose, administrada pela artéria celíaca do animal, sugerindo que o seu mecanismo de ação seja distinto das sulfoniluréias. Por último, a liberação de insulina glicose-induzida foi maior em presença do

ginseng, cujo princípio ativo parece ser promissor na melhoria dos quadros em que há prejuízo no mecanismo glicorreceptor.

Kato et al. (1993) investigaram os efeitos de diferentes doses da *Polygonati rhizoma* em camundongos normais e diabéticos (pela STZ). Um dos componentes ativos foi identificado como espirostanol glicosídeo (PO-2). O extrato metanólico, na dose de 800mg/kg, promoveu hipoglicemia 4 horas após a sua administração IP. Nos animais com metabolismo normal da glicose, a queda foi de 202 ± 7 para 144 ± 13 mg/100ml. Nos diabéticos, a resposta foi ainda mais intensa, indo de 589 ± 34 para 396 ± 15 mg/100ml. A hipoglicemia não foi acompanhada de alteração na secreção de insulina, mas confirmou-se uma inibição da hiperglicemia induzida pela epinefrina. Embora o mecanismo de ação intracelular não esteja esclarecido, constatou-se a diminuição da glicemia e o aumento do glicogênio hepático nos animais submetidos à adrenalina. Em estudo prévio com a mesma planta, estes autores demonstraram a redução da produção de glicose no fígado de rato isolado.

O chá da *Pterocarpus marsupium* Roxb., Leguminosae, é reportado como útil no diabetes. Quatro horas após a aplicação VO de extratos da planta, a glicemia caiu em 25%. Sheehan et al. (1983) observaram que o extrato da casca e a (-)-epitatchin normalizaram a glicemia de animais aloxanizados, 4 dias após a administração do aloxano. Entretanto, um fato relevante foi que a (-)-epitatchin, injetada pela via IP em ratos Wistar (30mg/kg, 3 vezes ao dia, por 3 dias), só foi capaz de reverter o diabetes induzido quando aplicada até 24 horas após o aloxano. Aquele composto não impediu o desenvolvimento da lesão da célula β , quando o procedimento foi realizado tardiamente. Ahmad et al. (1991) encontraram resultados semelhantes com ratos albinos aloxanizados e a sua ineficácia em animais sadios.

Coelhos, normais e hiperglicêmicos (pelo aloxano), foram submetidos a extratos da *Rubus fruticosus*, usada na Espanha pela propriedade adstringente (possui elevado teor de taninos).

Para o diabetes, a infusão preparada com as folhas é tomada duas ou três vezes ao dia. Este ensaio pré-clínico forneceu um dado curioso: a hipoglicemia foi maior no grupo submetido à planta na concentração de 5g/kg, 17%, do que nas doses de 10g/kg e 20g/kg, onde a queda foi de 13% e 06%, respectivamente, sem diferença significativa para o grupo controle. Foi registrado um aumento progressivo na secreção de insulina, após a administra-

ção da infusão, chegando a 115% na 4ª hora. Alonso et al. (1980) acreditam que este efeito seja devido à presença de substâncias hiperglicemiantes na planta (que diminuiriam ou anulariam a atividade hipoglicemiante) e viram resultados semelhantes com outras espécies, como a *Vaccinium myrtillus*.

Várias frações do extrato alcoólico das raízes da *Salacia macrocarpa* Wight, Hippocrataceae, foram dadas a ratos aloxanizados durante 8 dias, sendo observados os parâmetros: glicose, proteínas, lipídeos, colesterol e ácidos graxos livres, comparados com o grupo controle (animais com a mesma dieta mas sem a *Salacia*). Em ensaios pré-clínicos agudos prévios com coelhos em jejum, Venkateswarlu et al. (1993) já haviam revelado o efeito hipoglicemiante no extrato alcoólico das raízes e folhas. O objetivo foi o de observar os efeitos da fração metanólica da planta sobre outras alterações metabólicas provocadas pela deficiência de insulina, além da hiperglicemia, como a diminuição da concentração de proteínas, elevação dos níveis séricos de lipídeos, colesterol e ácidos graxos livres.

A planta, encontrada nas regiões ocidentais da Índia e usada comumente no DM e em hepatopatias, mostrou-se capaz de melhorar, significativamente, todas as alterações metabólicas observadas no grupo controle (não tratado), embora não tenha apresentado resultados equivalentes com a normalidade. Venkateswarlu et al. concluem pela existência de um efeito semelhante à insulina, visto que os animais eram diabéticos pelo uso do aloxano, e sugerem estudos complementares. A revisão da literatura apontou a existência dos seguintes compostos da raiz: quinona, magniferina, quinonemetina, prestimerina, tingenona e hidroxitingenona.

A atividade hipoglicemiante da *Salvia fruticosa* Mill. foi pesquisada por Perfumi et al. (1991) do Instituto de Farmacologia da Universidade de Camerino, na Itália. A planta é comum na região do Mediterrâneo e a amostra para a pesquisa foi obtida em Chipre, a 1.500 metros de altitude. As folhas foram secas à temperatura ambiente, reduzidas a pó e armazenadas até o uso. Uma infusão a 10% foi obtida de acordo com a Farmacopéia Oficial Italiana de 1985. A infusão foi filtrada e usada no teste, sem purificação, na dose oral de 0,250g/kg de peso corporal. Os coelhos machos da Nova Zelândia (2 a 3kg) foram submetidos a coletas seriadas (basal, 30, 60, 90 e 102 minutos), após a administração do chá. O diabetes foi induzido com aloxano na dose de 120mg/kg.

Doses únicas do chá de *S. fruticosa* não modificaram a glicose plasmática nos coelhos de ambos os grupos. No entanto, após 7 dias de tratamento com a infusão, constatou-se redução da glicemia nos animais aloxanizados. O efeito foi muito mais intenso nos animais submetidos ao TOTG com a planta, simultaneamente. Perfumi et al. concluíram que as folhas da *S. fruticosa* não interferem com o metabolismo da glicose, mas, provavelmente, atuam através da inibição dos mecanismos de transporte intestinal dos carboidratos.

Da *Swertia chirayita*, Karst, Gentianaceae, encontrada na região do Himalaia, foi obtida a swerchirina, uma xantonina, que obteve marcado efeito hipoglicemiante em modelos experimentais de camundongos em jejum, normoalimentados e com sobrecarga de glicose. (BAJPAI, 1991)

A *Teucrium oliverianum* coletada na região central da Arábia Saudita foi administrada, na forma de decocto e extrato etanólico, a camundongos normais e aloxanizados. Ambas as preparações, usadas VO, só foram eficazes para provocar queda na glicemia de animais aloxanizados. O mecanismo de ação não foi caracterizado. O único efeito colateral encontrado com o uso da *T. oliverianum* foi uma ação semelhante à atropina. São alguns dos constituintes da planta, obtidos a partir de estudos fitoquímicos: alcalóides, glicosídeos cardíacos, flavonoides, esteróis/triterpenos, óleo volátil, cumarinas, taninos e saponinas. (AJABNOOR, 1985)

A *Teucrium polium* L., Labiatae, das colinas pedregosas e dos desertos dos países do Mediterrâneo, é utilizada na forma de decocção fresca como agente hipoglicemiante. É tida, também, como antifúngica, anti-reumática, carminativa (antifisética) e agente flavorizante. Dentre os seus constituintes, já isolados, encontra-se um óleo volátil (possui vários constituintes mono- e sesquiterpenos, incluindo guaíol) com propriedade espasmolítica comprovada. (GHARAIBEH, 1988)

Para a obtenção do decocto foi descrita uma metodologia bastante peculiar: a parte aérea da *T. polium* (obtida no mês de maio) secou durante uma semana à sombra e foi, posteriormente, estocada em recipientes de vidro, permanecendo em solução de água destilada durante uma hora e, a seguir, sendo fervida por 5 minutos num recipiente fechado; por último, foi filtrada e resfriada para o ensaio biológico. O ensaio foi realizado em ratos Fisher normais (glicemia 90 a 110mg/d) e hiperglicêmicos (400 a 500mg/dl, através do emprego de 65mg/kg de STZ). A decocção, utilizada

para o experimento oral, era equivalente a 0,04g do material seco inicial, enquanto que para uso IP e EV 1ml era equivalente a 0,2g. Para estabilizar o conteúdo sólido da decocção, 10ml de 20% da mesma, foram colocados para evaporação até a secagem em temperatura ambiente num recipiente plano e raso, fornecendo 175mg de conteúdo sólido.

Alimentados com dieta padrão e água ad libitum, os animais receberam o decocto a 4% da *T. polium* (colocada no lugar do recipiente de água). Para uso IP e EV, receberam solução contendo 5ml do decocto. A coleta de sangue foi após 24 horas no uso IP e, após 4h, no grupo EV (que ficou em jejum neste período). O grupo controle recebeu 5 ml de solução salina normal. A análise estatística dos dados foi feita usando as formas pareada e não pareada do teste de Student's. Os resultados mostram decréscimo, estatisticamente insignificativo, da glicemia nos animais cuja oferta se deu por via oral, embora se possa atribuir a pequena ingesta da solução a 4% ao gosto amargo da solução. A queda foi evidente nas demais vias de administração, sendo de 29% IP e de 44% EV. Acredita-se que o mecanismo de ação decorra de efeitos periféricos, considerando o emprego da STZ. Não há relato de efeitos colaterais, além do anorexigênico 24 horas após o uso IP. (GHARAIBEH, 1988)

O extrato aquoso do caule da *Tinospora crispa* foi administrado a ratos albinos Wistar aloxanizados (35 a 40mg/kg). A planta foi colhida do jardim de ervas da Universidade de Serdand, na Malásia. Os caules foram lavados, cortados em pequenos pedaços, secados ao ar livre, pulverizados e 100g misturados com 1 litro de água destilada e fervida com refluxo por 4 horas. Após centrifugação, para separar o extrato aquoso da massa sólida, o sobrenadante foi filtrado e seco em freezer. (NOOR, 1989a)

O extrato usado em todos os animais corresponde a 32% do material seco original e foi empregado por VO e EV em animais divididos em 3 grupos, classificados por Noor et al. (1989a) em: normais, “moderadamente” e “severamente” diabéticos, para que fosse possível avaliar o efeito a longo prazo do extrato. O efeito hipoglicemiante foi observado apenas nos animais do segundo grupo, com evidente melhora do estado geral do rato.

Estudos subseqüentes evidenciaram que o extrato da planta melhora o TOTG nos animais tidos com “moderadamente” diabéticos. A ausência de resposta levou à conclusão de que a *T. crispa* atua por estímulo direto na célula beta. Os ratos que não receberam

aloxano não sofreram modificação significativa da glicemia. Este fato talvez decorra de “um aumento dos receptores de insulina nos animais diabéticos aloxanizados” (GRODSKY, 1982 apud NOOR, 1989).

Assim, um pequeno aumento na insulinemia pode ser capaz de causar maior efeito hipoglicemiante nos ratos “moderadamente” diabéticos do que nos normais. Outra explicação para a ausência de resposta nestes últimos pode decorrer da concentração insuficiente da droga pelo fato de que a procura da água (contendo o princípio ativo) é cerca de 8 vezes maior pelos animais diabéticos, apesar do gosto. A resposta foi maior após a segunda semana de tratamento. Uma atividade insulínica foi observada mesmo em animais normais submetidos à administração EV de 50mg/kg do extrato.

O pentobarbital sódico foi o anestésico utilizado neste estudo e é sabido que “causa um defeito na assimilação periférica da glicose, provocando intolerância à glicose e hiperglicemia, apesar de níveis adequados de insulina”. (DAVIDSON, 1971 ; AYNSLEY-GREEN, 1973) O aumento da glicemia basal em cerca de 7,8 a 10,8 mM também foi constatado por PETTERSSON (1988 p. 37-50) quando ratos anestesiados com TIOPENTAL são infundidos com salina.

Os autores não encontraram nenhum efeito tóxico nos animais; ao contrário, houve evidência de ganho de saúde (aumento do peso) constatado após 2 semanas de uso da planta. (NOOR, 1989a)

O extrato alcoólico das folhas de Tribang shila causaram uma mínima alteração na glicemia de ratos normais, mas produziram significativa redução em animais hiperglicêmicos. (RAHMAN, 1989)

Uma das justificativas para o emprego da *Trigonella foenum-graecum* (“fenugreek”) no DMNID pode ser a elevada concentração de fibras (50-60%) nas sementes. Estas exerceram ainda efeito hipoglicemiante modesto e transitório em diversos estudos com animais normais e com glicemias pouco elevadas, mas foram ineficazes em animais com diabetes severo. A atividade tem sido atribuída a um alcalóide não caracterizado, denominado trigonellina, embora tenham sido isolados outros agentes como o ácido nicotínico. Não existem evidências de que as sementes causem um aumento da secreção de insulina, mas a administração crônica de uma fração desengordurada reduziu as concentrações de glucagon e somatostatina em cães saudáveis. (SHANI, 1974 ;

BAILEY, 1989)

O extrato cru das sementes da *Xanthium strumarium* L. exibiu potente atividade hipoglicemiante em ratos. Foram empregadas diferentes vias de administração (SC e IP), a fim de descartar a possibilidade de que a droga atue diretamente no fígado quando administrada no peritônio. O princípio ativo purificado (contendo apenas carbono, hidrogênio, enxofre e oxigênio) provocou efeito máximo em 3 horas e persistiu até a 5ª e a 7ª hora. (KUPIECKI, 1974)

O estilete da *Zea mays* (milho), cujo uso era tradicionalmente advogado na Europa, África e Américas, demonstrou possuir uma fração rica em mineral capaz de provocar hipoglicemia em coelhos. O milho contém uma elevada concentração de ácido indolacético, que parecia ser o princípio ativo. No entanto, doses modestas do ácido indolacético, do ácido gibberelico e ácido abscisico não exibiram atividade em ratos e camundongos normais. Apenas o ácido indolacético causou queda na glicose, sendo que em doses que podem ser tóxicas com administração por repetidas vezes. (BAILEY, 1989)

O *Zingiber officinale* Roscoe (ginger; gengibre, no Brasil), *Rinberaceae*, foi investigado quanto aos efeitos antiinflamatório, analgésico, antipirético, antimicrobiano. O extrato produziu queda nos níveis glicêmicos em coelhos. (MASCOLO, 1989)

Um extrato alcoólico da *Zizyphus sativa* Gaertn. ou *Z. vulgaris*, *Rhamnaceae*, foi testado em ratos normais e aloxanizados. Doses orais de 100-400mg/kg do extrato em animais normais mostraram uma queda, dose-dependente, estatisticamente significativa, nos tempos 2, 4 e 6 horas (efeito máximo) após a droga. Houve retorno da glicemia ao normal após 24 horas. Nos ratos aloxanizados não se observou nenhum efeito significativo nem com o extrato, nem com a tolbutamida. A dose mínima em camundongos foi maior que 3g/kg. (ANAND, 1989)

Roman-Ramos et al. (1995) estudaram o efeito anti-hiperglicemiante de 12 plantas comestíveis em coelhos normais através de teste de tolerância à glicose, comparando o resultado com a administração de água e tolbutamida. Os autores observaram que a *Cucurbita ficifolia* (abóbora), *Phaseolus vulgaris* (feijão), *Opuntia streptacantha* (nopal), *Spinacea oleracea* (espinafre), *Cucumis sativus* (pepino) e *Cuminum cyminum* (cominho) diminuem sig-

nificativamente o pico hiperglicemiante após a administração da glicose. Também ofereceram bom resultado os seguintes vegetais: *Brassica oleracea* var. *botrytis* (couve-flor), *Allium cepa* (cebola) e *Allium sativum* (alho). Um cardápio rico destas plantas deve ser estimulado para que os pacientes diabéticos tenham melhor controle da doença.

A atividade hipoglicemiante de um chá, comumente utilizado no Egito, preparado com uma mistura de sementes da *Trigonella foenum graecum*, *Nigella sativa*, *Lepidium sativum*, *Cleome droserifolia*, *Ambrosia maritima* e *Centaurium pulchellum* foi estudada por El-Shabrawy e Nada (1996). Os autores observaram queda nos índices glicêmicos da creatinina e da bilirrubina total nos ratos após 30 dias de tratamento com dose única ao dia.

2 ENSAIOS CLÍNICOS

A *Allium cepa* (cebola) e a *Allium sativum* (alho) são tradicionalmente utilizadas no tratamento do diabetes, em países da Ásia, Europa e Oriente Médio. (JAIN, 1973 ; BAILEY, 1989) A administração dos extratos aquoso e etanólico da cebola e do alho, na dose de 10g/kg, em animais e humanos normais e diabéticos, melhorou as glicemias de jejum e os TOTG em cerca de 7-18% dentro de 1-2 horas. Este efeito foi atribuído aos óleos voláteis alilpropil-dissulfito e ao óxido de dialildissulfito que, em quantidades elevadas, podem trazer efeitos prejudiciais sobre o metabolismo hepático. As espécies de *Allium* não foram eficazes em animais pancreatectomizados ou nos diabéticos com doses elevadas de STZ, mas um efeito insulinosecretor, também, parece improvável. Especula-se que os dissulfitos possam retardar a degregação da insulina ou facilitar a sua ação (BAILEY, 1989) e que a difenilamina seja um princípio hipoglicemiante destes vegetais. (KARAWIA, 1984)

A *Asteracanthus longifolia* Linn., *Acanthaceae*, e a *Artocarpus heterophyllus* Lam., *Moraceae*, foram administradas a voluntários normais e diabéticos no Sri Lanka. Os 20 normais possuíam idade média de 35,5 anos e os 20 diabéticos (DMNID), idade média de 51,4 anos. Foram usadas folhas maduras (*A. heterophyllus*) e a planta inteira (*A. longifolia*), e preparado o decocto por 3 horas, numa proporção que obteve a concentração de 1g/ml. Os resultados reportam melhora significativa na tolerância à glicose de

indivíduos normais e na glicemia de pacientes DMNID, com dose oral equivalente a 20g/kg. (FERNANDO, 1991)

Durante muitos anos, talvez décadas, os pacientes diabéticos valeram-se do emprego da *Catharanthus roseus* L., na forma de infusão ou decocção, para obter melhores glicemias. A atividade hipoglicemiante foi registrada com diversos alcalóides dela extraídos. (MARLES, 1994) Entretanto, o acompanhamento clínico possibilitou a observação de efeitos citotóxicos e neurológicos, além de leucopenia e aumento do risco de infecções, causados pelos alcalóides existentes na planta. (BAILEY, 1989)

O efeito anti-hiperglicemiante da *Coccinia* indica foi demonstrado num ensaio, duplo cego, com pacientes DMNID. O consumo de 6 comprimidos ao dia (a dose não foi especificada), preparados com as folhas, causou uma diminuição nas concentrações basais da glicemia, em cerca de 20%, e melhorou o TOTG após 6 semanas. O extrato alcoólico e aquoso das raízes diminuiu a glicemia em mais de 50%, quando administrado a coelhos normais na dose de 1,25g/kg, e um alcalóide tem sido sugerido como princípio ativo. (BAILEY, 1989)

As sementes da *Cyamopsis tetragonolobus* (“indian cluster bean”), que na Ásia é recomendada popularmente para tratar o diabetes, são fonte de goma galactomannan (usado para engrossar produtos alimentícios e cosméticos). O efeito viscoso da goma é um adjunto dietético para retardar a taxa de absorção da intestinal de glicose e reduzir a hiperglicemia pós-prandial. (WOLEVER, 1978) Além das sementes, acredita-se que a casca da vagem da *C. tetragonolobus* possua um princípio antidiabético. (BAILEY, 1989)

A *Amorphophallus konjak* (“konjac”) é utilizada pela medicina tradicional japonesa. A planta possui, em seus tubérculos, o polissacarídeo glucomannan que age de forma semelhante à goma arábica (“guar gum”). A eficácia, o modo de ação e precauções associadas com o uso de goma e outros suplementos dietéticos com fibras foram revistos por Vinik e Jenkins (1988, p. 160-173 ; BAILEY, 1989)

Dos frutos verdes da *Blighia sapida* (“ackee fruit”), da América Central e África, já foram isoladas as hipoglicinas A e B. Estes derivados do ácido aminopropilpropionico são eficazes em seres humanos e animais normais e diabéticos, promovendo o uso periférico da glicose e inibindo a gliconeogênese secundária à inibição

da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa. (SHERRATT, 1969) Os efeitos tóxicos, especialmente neuroglicopenia se consumido em jejum, desanimaram estudos complementares. A nocividade do efeito hipoglicemiante do produto já resultou em inúmeros casos fatais. As crianças, especialmente susceptíveis, apresentam um quadro de desatenção, náuseas e convulsões, conhecida na Jamaica como “doença do vômito”. (BAILEY, 1989)

Na costa oeste da África, a *Bridelia ferruginea*, Euphorbiaceae, é indicada para o diabetes e hipertensão arterial. O acompanhamento clínico-laboratorial de diabéticos tipo II, em uso de doses diárias do extrato aquoso de suas folhas, constatou a normalização da glicemia de jejum (GJ). Na Nigéria, Iwu (1984) monitorizou 12 pacientes (com mais de 5 anos de DM), mantidos na dieta, além de um copo de 30ml do extrato (50mg/100ml, uma infusão empregando 100g do pó da *B. ferruginea* em 2 litros de água) durante, no mínimo, 8 semanas. A posologia foi modificada conforme a necessidade de cada caso. (Iwu, 1984) Dois foram excluídos porque, não tendo apresentado melhora, passaram a tomar também o extrato das raízes da *Anthocleista djalensis*. Oito dos 10 pacientes que usaram a *B. ferruginea* obtiveram queda nas médias das glicemias de 250 para 120mg%. Não se observou efeito colateral ou tóxico, tendo apenas ocorrido intolerância com 1 paciente.

Paralelamente, Iwu (1984) realizou um ensaio pré-clínico com extrato aquoso e metanólico, ambos com efeito hipoglicemiante, tendo constatado que os ratos tratados com a *B. ferruginea*, antes da administração do aloxano, foram protegidos do efeito da lesão pancreática. O mecanismo de ação do princípio ativo parece envolver a liberação ou a ativação da insulina endógena. Os relatos preliminares sobre os constituintes químicos da planta apontaram a existência de taninos e carboidratos na *B. ferruginea*, enquanto que na espécie *B. montana* encontrou-se β -sitosterol, hexacosanol e fitosteróis, além de um triterpeno não identificado. No seu experimento foram isolados flavonóides.

Já data de 1930 a informação de que a *Gymnema sylvestre*, usada no Japão para controle da obesidade e do diabetes mellitus, produz queda na glicemia quando em presença de alguma função residual de célula β . O mascar das folhas abole o paladar doce (devido a uma fração chamada ácido gymnemico), daí o nome popular “gumar” (“destruidor de açúcar”).

O extrato aquoso das folhas, chamado de GS4, foi administrado na

dose de 400mg/dia a 27 diabéticos insulínodépendentes, enquanto que o grupo controle, de 37 pacientes, permaneceu apenas com o hormônio. As necessidades diárias da insulina caíram, bem como a glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), proteína glicosilada, amilase e níveis séricos de lipídeos. A HbA1c foi acompanhada durante 10-12 meses. A terapia com GS₄ parece aumentar a insulina endógena possivelmente pela regeneração da célula β residual nos pacientes DMNID. Alguns pacientes tratados com o GS₄ por um período de 3 anos desenvolveram episódios de hipoglicemia e diminuíram a dose de insulina em até 10 UI/d. Ao longo deste período, alguns pacientes observaram o alívio de dores nos membros inferiores e o aumento do bem-estar. Shanmugasundaram et al. (1990) destacam as dificuldades da execução deste protocolo junto aos pacientes de um hospital ortodoxo, mas argumentam que o uso da planta pode ser mais um instrumento na busca de melhor controle glicêmico e prevenção da microangiopatia e de outras complicações crônicas.

A eficácia do GS₄ (400mg/dia) também foi investigada em 22 diabéticos do tipo II em uso de hipoglicemiantes orais (HO). Durante o período de 18-20 meses, os pacientes mostraram redução na glicemia, hemoglobina glicosilada e proteína glicosilada, e a dose da droga convencional pode ser reduzida. Cinco indivíduos puderam dispensar o HO e controlar a glicemia, apenas com o composto obtido da *Gymnema sylvestre*. Baskaran et al. (1990) interpretaram o aumento das insulinemias como indicador de que as células beta possam ter regenerado nos pacientes diabéticos tipo II em uso do GS₄.

O uso tradicional da *Galega officinalis* (“goat’s rue” ou “french lilac”), na Europa medieval, é explicado pelo seu rico teor de guanidina, substância hipoglicemiante. Embora a guanidina tenha-se mostrado muito tóxica para uso clínico, as alquil-diguanidas (sintalina A e B) foram introduzidas como agentes hipoglicemiantes orais, na Europa, na década de 20, tendo sido relegado ao segundo plano com a descoberta da insulina. As experiências com a guanidina e as diguanidas possibilitaram a descoberta das biguanidas e o uso atual do metformin. Outra planta rica em guanidina é a *Ilex guayusa*, cujas folhas são ainda usadas no tratamento do diabetes pelos índios curandeiros Amaguajes da América do Sul. O seu extrato causou um retardo no aparecimento do diabetes em camundongos que receberam estreptozocina. (BAILEY, 1989)

Apesar do seu gosto amargo, os frutos da *Mormodica charantia* (“karela”; “abóbora amarga”, na Índia; “melão-de-são-caetano”, no Brasil) são muito utilizados na Ásia e Australásia, acreditando nas propriedades profiláticas e curativas sobre o DM. Na América Central, as partes aéreas de uma espécie silvestre (“cerasee”) são preparadas por decocção. Na Índia e na China, o fruto é triturado e desidratado para formar comprimidos. (BAILEY, 1989) Imigrantes da Ásia e da América Central o introduziram na Europa como alternativa para o tratamento convencional do DMNID, contribuindo para que a *M. Charantia* seja o vegetal mais empregado no mundo com este fim. (MARLES, 1994) O consumo de 50ml de um extrato aquoso da karela com um teste de tolerância com 50g de glicose causou redução em cerca de 20% nas glicemias dos pacientes tipo II, e uma resposta similar foi notada após 2 a 3 meses de seu consumo diário.

A forma crua ou extrato aquoso também trouxe hipoglicemia em animais saudáveis e aloxanizados. A administração oral da karela não aumentou a liberação de insulina, mas num estudo *in vitro* com ilhotas isoladas houve efeito estimulador. O fruto parece inibir a gliconeogênese hepática, além de diminuir a captação intestinal de glicose. Acredita-se que contenha um peptídeo similar à insulina, capaz de diminuir as concentrações da glicose em pacientes tipo I quando administrada por via subcutânea. Uma fração isolada – a charantina –, é uma mistura de glicosídeos, principalmente β -sitosterol-D-glicosídeo e glicosídeo estigmandina. O fracionamento da karela tem indicado pelo menos 2 princípios ativos: um rapidamente eficaz (não caracterizado) e outro, de ação lenta, que está presente em uma fração rica em alcalóide. Efeitos tóxicos também foram demonstrados com o uso de grandes quantidades, como a lesão testicular em cães (“karela”) e a inflamação portal hepática (“cerasee”). (BAILEY, 1989)

O polipeptídeo-p, inicialmente chamado de insulina-p, foi isolado do fruto, semente e tecidos da *Mormodica charantia*. A sua análise indicou um peso molecular mínimo de 11000 e 17 aminoácidos com um total de 166 resíduos. Khanna et al. (1981) compararam o polipeptídeo com a insulina e destacaram a existência de um aminoácido extra, a metionina. Em estudos subsequentes em animais, de efeito duradouro e pico entre 4-8 horas, não se registrou efeito colateral no ensaio clínico. Na opinião de Khanna et al., o fato de que o princípio ativo deriva de planta representa menor possibilidade de ocorrência de reações antigênicas (especialmen-

te porque os seus resultados são comparados ao uso clínico da insulina bovina).

A *Opuntia streptacantha* Lemaire é uma espécie de cacto (“nopal”, no México), sendo o seu talo muito utilizado pelos diabéticos. Quando consumido, assado, antes das refeições, por 10 dias, ocorreu uma queda média nos níveis glicêmicos de 63,4mg/dl. A ingesta do cacto também diminuiu a elevação dos níveis glicêmicos em humanos e em animais de experimentação submetidos ao dextrosol. Na dose de 100g do nopal, por VO, não se observou diferença significativa na GJ ou nos testes intravenosos de tolerância à glicose, levando a acreditar que seus efeitos decorram da presença de fibras. Efeitos semelhantes aos obtidos nesta dose correspondem aos obtidos com o simples aumento da ingesta de fibras na dieta. (FRATI-MUNARI, 1988 ; BAILEY, 1989)

Frati-Munari et al. resolveram empregar doses mais elevadas da *O. Streptacantha* (500g) num ensaio clínico com três grupos semelhantes quanto à idade do paciente e duração do DM, para observar se o seu efeito era dose-dependente. O cacto foi colhido e armazenado a 4°C por menos de uma semana. O grupo I, com 16 indivíduos (12 usavam HO), ingeriu 500g do vegetal (assado imediatamente antes). No grupo II, 10 pacientes (todos com HO) tomaram apenas 300ml de água. O grupo III, com 6 pacientes (4 em uso de gliburida), recebeu os 2 esquemas anteriores (tomou água e o nopal), bem como um teste com placebo. Para se avaliar se o efeito sobre a glicemia dependia apenas da fibra, foi empregada uma abóbora (“zucchini”), cuja composição (fibras, proteínas, carboidratos etc.) é próxima à do nopal.

Os HO foram retirados 72 horas antes do ensaio e dosadas glicemia e insulinemia nos tempos 0, 1, 2 e 3 horas. No grupo I, a queda na glicemia foi progressiva a partir de uma hora, com reduções nas médias de 19,0mg/dl (1h); 23,8mg/dl (2h) e 39,1mg/dl (3h). Curiosamente, os níveis séricos de insulina também reduziram progressivamente nos tempos estudados, sendo atribuída ao menor estímulo para secreção (níveis baixos de glicemia). Os indivíduos do grupo II não apresentaram mudanças após a ingesta do volume de água equivalente ao que existe em 500g do nopal. Tanto o placebo quanto o nopal possuem cerca de 20kcal/g e teores semelhantes de fibra, mas o último não causou efeito hipoglicemiante. Os autores destacam que a diminuição da relação insulina/glicose sugere um aumento da sensibilidade às ações da insulina e um possível efeito

hipoglicemiante decorrente do aumento da utilização intracelular da glicose. Foram discutidas algumas hipóteses para explicar a ausência de resposta no estudo prévio (usando 100g):

1. o efeito hipoglicemiante surge apenas em diabéticos ou, apenas, quando a hiperglicemia está presente;
2. dose insuficiente;
3. apenas algumas espécies de *Opuntia*, como o nopal, têm efeito hipoglicemiante;
4. o nopal pode ter uma ação hipoglicemiante própria, ainda desconhecida, além da presença de fibra. (FRATI-MUNARI, 1988)

O uso clínico, no México, das folhas da *Tecoma stans* encontrou embasamento científico com a descoberta de seus alcalóides hipoglicemiantes, a tecomina e a tecostanina. (HAMMOUDA, 1964 ; MINGOIA, 1967) Estes agentes exercem efeito rápido, dentro de 2 horas, quando administrados por via EV em coelhos normais e aloxanizados, mas foram ineficazes em coelhos pancreatectomizados. Além disto, estes alcalóides apresentaram fraca estabilidade e necessitariam de grandes doses para uso clínico. (BAILEY, 1989)

Braggio et al. (1995), um grupo de farmacologistas e bioquímicos da USP, obtiveram o extrato alcaloídico dos frutos verdes da *Tecoma stans*, Juss submetidos à extração com clorofórmio. Os alcalóides foram administrados em ratos normais e diabéticos (com STZ na dose de 30mg/kg EV) na dose de 250mg/kg (estudo de 2 horas do efeito agudo) e de 500mg/kg/dia, em duas tomadas, durante 15 dias. Ao contrário do grupo controle, os animais diabéticos apresentaram queda na glicemia, sendo encontrado efeito hipoglicemiante apenas no ensaio agudo.

Na era pré-insulina, as folhas da *Vaccinium myrtillus* (“billberry”) eram muito utilizadas no tratamento do diabetes, mostrando-se eficaz na redução da glicosúria e hiperglicemia pós-prandial na maioria dos pacientes adultos, mas, raramente eficaz nos pacientes jovens. Ficou comprovado que o extrato aumenta a ação hipoglicemiante da insulina exógena e reduz as necessidades do hormônio. A planta é bem tolerada e não produz efeitos adversos durante o uso prolongado. Foi isolado um princípio ativo glicosídeo, a neomyrtylina. (BAILEY, 1989)

A fim de investigar o efeito do ginseng sobre pacientes DMNID

recém-diagnosticados, um grupo de pesquisadores da Universidade de Oulu, Finlândia, realizou um ensaio clínico duplo-cego com 36 pacientes. Divididos em 3 grupos, estes pacientes fizeram uso alternado – randomizado – de ginseng (100 ou 200mg) ou placebo. A atividade física dos indivíduos, que também receberam um minicurso de 14 horas e orientação dietética, foi acompanhada por 8 semanas anteriores ao início do uso da planta. Os resultados do estudo apontam para a melhora do estado de humor, da capacidade psicomotora, redução da glicemia de jejum e do peso corporal. Na dose de 200mg de ginseng, houve melhora da hemoglobina glicosilada e da atividade física. Com o placebo obteve-se apenas a perda ponderal e diminuição dos lipídeos séricos. (SOTANIEMI, 1995)

“A resolução da 31ª Assembléia da Organização Mundial da Saúde recomenda o completo inventário, avaliação da eficácia e segurança, bem como a padronização de plantas medicinais.”

(Gharaibeh, 1988)

9 ESTUDOS FARMACOLÓGICOS DE PLANTAS ANTIDIABÉTICAS

Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança

Alguns levantamentos sobre plantas antidiabéticas merecem especial registro. Rahman (1989), do Instituto de Pesquisa em Química, Universidade de Karachi, do Paquistão, apresentou 383 trabalhos no mundo, entre 1907 e 1988, em que 343 plantas antidiabéticas mostraram atividade farmacológica comprovada. Sua revisão oferece uma tabela com informações sobre a parte da planta empregada, a natureza dos extratos usados, o nome de alguns princípios ativos já isolados e o provável mecanismo de ação.

No mesmo ano, Bailey e Day (1989), da Unidade de Pesquisa em Diabetes, da Universidade de Alston, Inglaterra, publicaram em conceituada revista diabetológica, a *Diabetes Care*, a estimativa de que mais de 400 plantas representam “a pedra angular do tratamento do diabetes mellitus em muitos países” (BAYLEY, 1989), muitas das quais com mecanismo bem definido. Já o estudo de Ivorra et al. (1989), que reúne farmacologistas das Universidades de Valência e Madri, Espanha, divide as plantas comprovadamente hipoglicemiantes conforme o princípio ativo e a família vegetal.

Para facilitar o conhecimento das plantas consideradas úteis no tratamento do diabetes e que já foram pesquisadas, o Anexo 1 apresenta uma listagem com nome científico, popular, país onde foi empregada, tipo de estudo e referência(s) bibliográfica(s). Estamos convencidos de que é indispensável agrupar e convergir, sobre cada espécie vegetal usada como antidiabética, os trabalhos agrônômicos, botânicos, fitoquímicos, farmacológicos (ensaios pré-clínicos e clínicos), toxicológicos, farmacotécnicos etc.

Este capítulo oferece uma visão das etapas envolvidas até a descoberta e utilização de novos fármacos e uma coletânea preliminar de estudos científicos realizados com plantas úteis no tratamento do diabetes mellitus. São apresentados alguns modelos de ensaios farmacológicos pré-clínicos e clínicos, as recomendações da Coordenação de Pesquisa e Desenvolvimento Científico da CEME e, por último, as observações sobre alguns dos efeitos tóxicos de plantas antidiabéticas já descritos.

ESTUDOS FARMACOLÓGICOS

Cerca de 240 milhões de dólares são investidos no desenvolvimento de um único medicamento novo. Este montante se deve aos gastos na pesquisa de moléculas úteis (cerca de 5.000 a 10.000 moléculas podem surgir a cada nova droga útil introduzida no mercado) e ao custeio de estudos básicos e clínicos detalhados até que se alcance uma molécula final (BERKOVITZ, KATZUNG, 1994 ; FERREIRA, 1994).

Por esses motivos, a maioria dos novos fármacos é desenvolvida nos laboratórios das grandes indústrias farmacêuticas que, obviamente, só investiriam em produtos naturais mediante a garantia de retorno financeiro. Aproximadamente 90% dos novos fármacos são obtidos nessas indústrias contra 9% de universidades e entidades acadêmica sendo apenas 1% pelos laboratórios de pesquisa oficiais (FERREIRA, 1994). Marles e Farnsworth (1994) sugerem que a revisão dos critérios governamentais sobre os métodos para a comprovação da eficácia e segurança de produtos naturais tradicionalmente usado, reduziria substancialmente os custos das pesquisas.

Berkovitz e Katzung (1994) e Ferreira (1994) oferecem uma revisão sobre as avaliações básica e clínica dos novos medicamentos. Os candidatos a novos medicamentos são identificados, em geral, a partir de uma das seguintes abordagens:

1 Modificação química de uma molécula conhecida

A partir de uma droga modelo as pesquisas se destinam a sintetizar novas substâncias com maior eficácia ou seletividade. A modificação estrutural de um fármaco é um método de custo mais razoável e que oferece boas perspectivas para a descoberta de novas drogas e muito superiores ao protótipo utilizado. Foi assim que surgiram as sulfoniluréias, agentes antidiabéticos orais clássicos, a partir da observação de hipoglicemia em pacientes com febre tifóide, tratados com as primeiras sulfas e os diuréticos tiazídicos, a partir de inibidores da anidrase carbônica.

2 Pesquisas de produtos naturais

Inúmeros são os exemplos fornecidos pela história dos medicamentos obtidos de produtos naturais: ácido acetilsalicílico ou aspirina (modelo para os analgésicos e antiinflamatórios), atropina (importante antiespasmótico), efedrina, cafeína, cocaína (modelo para anestésicos locais), curare, digital, emetina, morfina, pilocarpina etc. Investimentos maciços têm sido destinados às pesquisas de produtos naturais para o tratamento do câncer, AIDS, hipertensão arterial etc.

Os produtos naturais representam uma fonte praticamente inesgotável de novos medicamentos. Estima-se que menos de 10% das plantas foram estudadas cientificamente do ponto de vista da sua utilização medicinal. No Brasil, pouco mais de meio por cento das 120 mil de suas espécies vegetais nativas foi submetida a pesquisas químicas e farmacológicas.

3 Planejamento racional

Baseia-se na compreensão dos mecanismos biológicos das doenças e no conhecimento das macromoléculas nos tecidos que estão envolvidas e ocupam posição chave (alvo), buscam-se, então, as substâncias endógenas que atuam sobre o alvo (efetores). Estes efetores, por sua vez, serão usados como modelo para a pesquisa de novas opções de fármacos, mais específicos para o tratamento da doença. Apenas um número pequeno de drogas surgiu por esta via.

Independentemente da fonte da molécula, é necessário que, antes da sua prescrição para a população, ela passe por uma sequência de estudos farmacológicos em diversos níveis:

- a) **Molecular**, buscando conhecer a afinidade e seletividade pelos receptores e seus subtipos; identificar a possível interação com enzimas e o metabolismo (ex. citocromo P-450);
- b) **Celular**, evidenciando os efeitos da droga sobre o receptor e o funcionamento da célula. Também são usados tecidos isolados, para melhor conhecer as repercussões sobre um órgão ou aparelho; e
- c) **Sistemas e modelos de doença**. Estudos in vivo, para avaliar a eficácia da droga, inicialmente em modelos animais.

Em relação ao diabetes mellitus, as substâncias são testadas, na busca de um efeito hipoglicemiante, através do aumento da secreção de insulina. Não obstante seja considerado o primeiro e mais importante efeito a ser pesquisado numa planta antidiabética, é certo que muitos outros mecanismos devem ser aventados. Cabe lembrar, como exemplos, o complexo metabolismo dos carboidratos, as inúmeras ações da insulina e dos hormônios contra-reguladores, a regulação do receptor de insulina e os mecanismos que geram resistência às ações do hormônio; bem como o mecanismo de ação das drogas usadas para o controle da glicemia: sulfonilurêias, biguanidas, acarbose e os resultados de alguns estudos com plantas revistos anteriormente.

ESTUDOS FARMACOLÓGICOS COM PLANTAS ANTIDIABÉTICAS

Modelos pré-clínicos e clínicos sugeridos pela CEME

No Brasil, a Coordenadoria de Pesquisa e Desenvolvimento Científico da Central de Medicamentos – CEME estabeleceu condições gerais e diretrizes básicas para estudos pré-clínicos e clínicos em plantas medicinais e recomenda algumas referências bibliográficas relevantes sobre o tema.

Os métodos de estudo para análise de drogas hipoglicemiantes foram divididos em experimentos *in vivo* e *in vitro*.

Nos estudos *in vivo*, a ação de substâncias sobre a homeostasia da glicose pode ser avaliada sob vários parâmetros nos animais anestesiados (sendo recomendados cães, gatos e ratos). Poderão ser observados os parâmetros: glicemia de jejum (GJ), insulinemia, teste de tolerância à glicose (GTT) e teste de tolerância à insulina (ITT). Para melhor caracterizar o quadro de hiperglicemia e os efeitos da planta, seria útil registrar ainda: consumo de água, volume urinário, glicosúria e cetonúria, peso dos órgãos (rins, pâncreas, gordura epididimal e perineal), glicogênio hepático.

Em seres humanos deverão ser registrados os parâmetros relacionados com a GJ, Insulinemia, GTT oral e GTT endovenoso.

Nos experimentos *in vitro*, com a finalidade de completar as informações consideradas indispensáveis para o esclarecimento

definitivo do mecanismo de ação de drogas hipoglicemiantes, o programa de pesquisa de plantas medicinais hipoglicemiantes sugere os seguintes testes:

- 1 - Incorporação da glicose nos tecidos adiposo e muscular;
- 2 - Quantificação de receptores de insulina;
- 3 - Fisiologia de Ilhotas de Langerhans isoladas:
 - a) secreção de insulina;
 - b) metabolismo da glicose e outros substratos;
 - c) incorporação de íons (isótopos K^+ , Ca^{++} etc.);
 - d) efluxo dos referidos íons;
 - e) atividade elétrica das células β ;
 - f) síntese proteica (síntese de insulina); e
 - g) controle da secreção de insulina e demais parâmetros: pelo AMPc; por mediadores do simpático e do parassimpático.

Ensaios farmacológicos realizados no Brasil e no mundo

Nos inúmeros ensaios farmacológicos realizados com animais, a parte da planta é, em geral, escolhida conforme o uso popular (raiz, caule, frutos, brotos, sementes, planta inteira etc), daí a relevância dos estudos etnofarmacológicos. Sabedores das possíveis diferenças na concentração do princípio ativo, alguns autores preocupam-se em informar sobre as condições de coleta (local, época do ano etc.) e conservação do vegetal. Em certos experimentos, foram comparados os efeitos das diversas partes da planta, ou dos diferentes estágios de floração, para se avaliar a influência sobre a glicemia, como os trabalhos de Al-Kharzaji (1993), Ali (1993), Atique (1985) e Torres (1980).

Quanto à forma de preparo, foram usados extrato aquoso ou decocção (mais freqüentemente), extrato etanólico (AJABNOOR, 1984a, b ; BRAHMACHARI, 1963 ; MASCOLO, 1989 ; VENKATESWARLU, 1993), extrato metanólico (AKHTAR, 1985, VENKATESWARLU, 1993 ; UR-RAHMAN, 1989) ou mesmo o suco da planta crua (AKHTAR, 1985 ; IBÁÑEZ-CAMACHO, 1989 ; JAIN, 1973). A administração do material se deu mais comumente por via

oral, sendo também utilizadas as vias IP, EV e SC especialmente nos protocolos interessados em eliminar o possível efeito sobre a absorção intestinal de glicose (ESSMAN, 1984 ; GHARAIBEH, 1988 ; KATO, 1993; KUPIECKI, 1974 ; NOGUEIRA, 1984b ; NOGUEIRA, 1986 ; NYARKO, 1993 ; TAKAHASHI, 1985). O efeito de plantas sobre o TOTG foi pesquisado por alguns autores (FERNANDO, 1989, 1991 ; PIRES, 1984).

Diversos animais foram empregados nos ensaios farmacológicos pré-clínicos: camundongos, ratos, coelhos e cães, sadios e/ou hiperglicêmicos. Em alguns casos a hiperglicemia foi provocada pela sobrecarga de glicose ou pela administração de adrenalina (ALI, 1993 ; BAJPAI, 1991; BRAHMACHARI, 1961; CHATTO-PADHAY, 1993 a, b e c ; KATO, 1993 ; KIMURA, 1981a ; OGA, 1980). O diabetes mellitus foi induzido por drogas que lesam a célula da ilhota de Langerhans, como o aloxano (AKERELE, 1992 ; AKHTAR, 198, 1985 ; IWU, 1990 a, b, c ; JAIN, 1973, 1975, LAMELA, 1989 ; PRESTA, 1986 ; RAO, 1994 ; SHANI, 1974) e a estreptozotocina, também chamada de estreptozocina, STZ (ALI, 1993 ; CHATTOPADHYAY, 1993a, c ; KARAWYA, 1984 ; KATO, 1993 ; MORRISON, 1982 ; PALANICHAMY, 1982) ou por meio de pancreatectomia. (HAMMOUDA, 1964 ; IBÁÑEZ-CAMACHO, 1979, 1983).

Alguns estudos evidenciaram que o extrato da planta pode ser capaz de melhorar o TOTG nos animais “moderadamente” diabéticos. A ausência de resposta levou o pesquisador Noor (1989a) à conclusão de que a planta atua por estímulo direto na célula beta da ilhota. Os ratos que não receberam aloxano não sofreram modificação significativa da glicemia: “Ocorre um aumento dos receptores de insulina nos animais diabéticos aloxanizados” (GRODSKY, 1982 apud NOOR 1989a).

Assim, um pequeno aumento na insulinemia pode ser capaz de causar maior efeito hipoglicemiante nos animais “moderadamente” diabéticos do que nos normais.

Segundo Rerup (1970, p. 485-581) apud Sheehan (1983), o efeito diabetogênico do aloxano é imprevisível por muitos dias após a administração, sendo freqüentemente caracterizada uma resposta trifásica: hiperglicemia inicial, hipoglicemia por 24-48 horas e, então, uma hiperglicemia em geral permanente. Assim, quando se deseja estudar a eficácia de uma droga sobre a glicemia no animal com diabetes tipo I, os efeitos devem ser avaliados somente após

a 3ª fase.

Um experimento destacou-se por avaliar o efeito da planta em diferentes animais (cão, coelho e ratos) e também por observar a resposta da glicemia em animais onde o aloxano foi administrado após a pancreatectomia, visando eliminar completamente a resposta residual da célula β (IBAÑEZ-CAMACHO, 1983).

Alguns ensaios foram realizados com o pâncreas ou célula β isolados (ALI, 1993 ; COSTA, 1975 ; KHAN, 1994 ; NOOR, 1989a, b ; WAKI, 1982).

As glicemias foram obtidas em tempos diversos, sendo feitas, freqüentemente, múltiplas coletas, para obtenção de curvas de 20 a 24 horas, após a administração do extrato. Houve caso em que o efeito foi observado por apenas 3 horas (CHATTOPADHYAY, 1993) e outros que estenderam por 96 horas (UR-RAHMAN, 1989). Alguns experimentos valeram-se da dosagem concomitante de insulina. Os animais foram distribuídos em grupos de 5 a 10, e alguns protocolos utilizaram diferentes concentrações da droga vegetal, compararam com solução salina e/ou com fármacos hipoglicemiantes orais (HO) convencionais, como a clorpropamida (KHAN, 1994; MODESTO-FILHO, 1989 ; SHANI, 1974), tolbutamida (AKHTAR, 1985 ; BRAHMACHARI, 1961, 1962, 1963 ; JAIN, 1973 ; MINGOIA, 1967 ; SIRINIVAS, 1993); glibenclamida (PALANICHAMY, 1982) e o fenformin (RAO, 1994b).

Na literatura consultada foram encontrados poucos ensaios toxicológicos de plantas antidiabéticas em que a dose letal (DL50) foi determinada. (AKHTAR, 1991; ANAND, 1989 ; MODESTO FILHO, 1989 ; TWAJJ, 1988 ; YWU, 1990)

O tipo de tratamento dado ao animal durante o ensaio pode influenciar nos resultados, devido ao stress que pode ser provocado pela manipulação (MOSSA, 1985) e até pelo uso de anestésico:

“O pentobarbital sódio causa um defeito na assimilação periférica da glicose, provocando intolerância à glicose e hiperglicemia, apesar de níveis adequados de insulina.” (DAVIDSON, 1971, AYNLEY-GREEN, 1973 apud NOOR, 1989a)

ENSAIOS CLÍNICOS CLÁSSICOS

As investigações clínicas têm o objetivo principal de estudar o valor terapêutico ou profilático de uma droga, seus riscos e efeitos colaterais e a conexão relativa destas avaliações. Os estudos com seres humanos devem ter especial preocupação com a relação risco x benefício. A pesquisa de uma nova droga deve estar associada com a máxima atenção aos direitos, à segurança, e ao bem-estar dos indivíduos. A seqüência clássica de etapas de ensaios clínicos recomendadas para novas drogas podem ser consultadas em Berkovitz e Katzung e Granville de Oliveira (1994). Neste último encontra-se ainda uma discussão sobre a seleção dos pacientes, métodos de avaliação das respostas, as modalidades de ensaios e as estratégias para melhorar a compliância (do termo compliance, adesão do paciente ao tratamento).

A história está repleta de descobertas que não teriam sido feitas caso a investigação tivesse sido bloqueada por métodos estabelecidos". Neste sentido, é interessante que se evitem os modelos inflexíveis de pesquisa, que poderiam "levar à perda de frutos de idéias originais. (MURATORI, D'ÁVILA, 1985)

Obviamente, qualquer aspecto de um estudo individual, natureza e freqüência dos testes de laboratório, período de observação da droga, intervalo entre as visitas etc... embora delineados de forma geral, devem permanecer abertos à modificação de acordo com o melhor interesse ao paciente (MURATORI, D'ÁVILA, 1985).

Como a história natural da maioria das doenças é bastante variável, em especial do diabetes mellitus, freqüentemente recomenda-se que um número considerável de indivíduos seja acompanhado por um longo tempo. Sempre que possível, e para evitar erros de interpretação dos resultados, os estudos prolongados devem ter um planejamento cross over. Neste sentido, em seqüências variadas, os grupos de pacientes e/ou voluntários sadios devem ser acompanhados por períodos utilizando placebo (substância sem efeito terapêutico), o medicamento pesquisado e/ou um fármaco padrão (ex. uma sulfoniluréia) alternadamente. Granville Oliveira (1994) argumenta que os ensaios com tratamentos múltiplos induzem ao surgimento de sérias dificuldades estatísticas e, assim, o planejamento deve conter o menor número possível de medicamentos.

A importância de se considerar o efeito placebo está no fato de que o mesmo ocorre, estatisticamente, em 20 a 40% dos pacientes

em quase todos os estudos (BERKOVITZ KATZUNG, 1994). Este fenômeno deve ser avaliado pela administração de material inerte, dentre outros com aparência, odor, consistência exatamente iguais à da forma farmacêutica ativa. Se levarmos em conta o uso tradicional das plantas antidiabéticas, em geral como chás (muitas vezes com sabor e aroma característicos), a obtenção de um placebo torna-se, assim, muito difícil.

A tendenciosidade do paciente e do examinador é outro aspecto de grande relevância quando da realização de ensaios clínicos. Os chamados estudos cegos simples permitem, com a definição de grupos controle, afastar a tendência ligada ao paciente. A equipe conhece o medicamento que indivíduos recebe aleatoriamente (50% usará placebo e 50% o fármaco estudado). Para diminuir a possibilidade de que o médico ou a equipe passem ao paciente as suas expectativas e comprometam os análises dos dados obtidos, surgem os chamados estudos duplo-cego. Neste caso, tanto o pesquisador quanto o indivíduo desconhecem se está em uso droga ou placebo, permitindo anular o envolvimento de ambos até que ao término do estudo conhecem a identidade da medicação, guardada por uma terceira pessoa.

ESTUDOS CLÍNICOS COM PLANTAS ANTIDIABÉTICAS

“Os modelos de diabetes experimental não podem ser totalmente comparados às condições humanas da doença” (IBÁÑEZ-CAMACHO, 1983). Desta forma, as pesquisas em seres humanos para testar a eficácia de chás de plantas medicinais tornam-se necessárias. Elizabetsky (1987) argumenta que, obedecendo as normas estabelecidas para experimentos clínicos, estes ensaios são justificados, uma vez que o uso tradicional pela população, por sucessivas gerações, já teria detectado toxicidades sérias.

A proposta de se estudar a eficácia do chá da planta, não esperando pelo isolamento dos princípios ativos, fundamenta-se em algumas observações:

1. esta é a forma de emprego pelos pacientes e a confirmação dos resultados facilitaria a sua distribuição com baixo custo;
2. os efeitos de chás referidos pela população nem sempre são

confirmados com estudos com extratos (ELIZABETZKY, 1987).

Baseando-se no fato de que as plantas selecionadas em suas formas mais usuais de utilização não demonstraram, através de seu uso popular, ações tóxicas e devido à necessidade de comprovação na espécie humana, a comissão admite que os ensaios clínicos em condições definidas possam ser desenvolvidas em paralelo aos testes pré-clínicos tanto farmacológicos como toxicológicos. (CEME, COPESQ, s.d., p. 2)

Os estudos de plantas antidiabéticas já realizados com a participação de seres humanos contaram mais freqüentemente com pacientes diabéticos do tipo II, não insulín dependentes (DM-NID) (BAILEY, 1989 ; BASKARAN, 1990 ; FERNANDO, 1991 ; FRATI-MUNARI, 1988 ; GHANNAM, 1986 ; IWU, 1984 ; MODESTO FILHO, 1989,1990 ; PRESTA, 1986 ; RUSSO, 1986, 1990).

Mais raramente são encontrados relatos com pacientes do tipo I, insulín dependentes, (DMID) (KHANNA, 1981; SHANMUGASUNDARAM, 1988). Um destes ensaios, de longa duração, com voluntários portadores de DMID, constatou a necessidade de diminuição da dose diária de insulina (SHANMUGASUNDARAM, 1988).

As plantas foram preparadas na forma de decocção ou infusão em estudos agudos, de algumas horas (BAILEY, 1989 ; FRATI-MUNARI, 1988) ou de poucas semanas (GHANNAM, 1986 ; IWU, 1984 ; PRESTA, 1986 ; RUSSO, 1986, 1991, sendo raro o uso por tempo prolongado (BASKARAN, 1990), SHANMUGASUNDARAM, 1990). Alguns protocolos intercalaram períodos de acompanhamento dos pacientes tratados exclusivamente com dieta e dieta mais a planta (MODESTO FILHO, 1989 ; PRESTA, 1986 ; RUSSO, 1990).

Nos ensaios com humanos devem ser cuidadosamente consideradas as influências da dieta, atividade física diária e exercícios, o emprego de automedicação (vitaminas, analgésicos, antiespasmóticos e outras drogas com ação sobre o trato digestivo etc.), distúrbios emocionais, stress no deslocamento do indivíduo para os centros de pesquisa, condições de coleta e jejum noturno. Estes e outros fatores interferem sobre o controle glicêmico e a interpretação dos resultados que ocorreriam em ensaios clínicos de média a longa duração (semanas a meses). Testes agudos, com dose úni-

ca, podem ser realizados, assemelhando-se aos testes dinâmicos comumente empregados pela Endocrinologia na avaliação da reserva de secreção hormonal (investigação da função tireoideana, hipofisária etc.). Neste caso poderiam ser realizados para averiguar o possível estímulo do chá da planta sobre a secreção de insulina (mecanismo de ação principal das sulfoniluréias).

Na seleção da casuística, os voluntários normais devem ser submetidos ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) para excluir a presença de DM, sendo usado o critério da Organização Mundial da Saúde ou do Diabetes Data Group. Na forma mais simplificada, são considerados normais os indivíduos que apresentam glicemia de jejum (GJ) e duas horas após 75 g de dextrosol $\leq$ 140 mg/dl. Os diabéticos mostram GJ $\geq$ 140 ou $\geq$ 200 mg/dl no segundo tempo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

Os dois grupos, diabéticos e não-diabéticos (quando previstos para participar do ensaio), devem ser submetidos a uma minuciosa anamnese para o registro de idade, peso, sintomatologia do diabetes e outras queixas atuais, história patológica pregressa (doenças prévias), história social (hábitos, hobbies e estilo de vida), história familiar (para diabetes, dislipidemias e predisposição para doenças diversas inclusive neoplasias), informações sobre o uso prévio e/ou atual de chás e plantas medicinais e outros medicamentos. A seguir, os indivíduos devem passar por exames clínicos de rotina e detalhados exames complementares.

Sobre os diabéticos devem ser obtidas informações detalhadas quanto ao tempo de doença e perfil do tratamento, adesão e tipo de dieta e sobre o uso dos hipoglicemiantes orais (tipo, posologia) e/ou insulina.

Diversos são os desenhos de estudos visando a confirmação da eficácia das plantas medicinais para o diabetes. Com a finalidade de que se ampliem as discussões a respeito, são apresentadas, a seguir, as propostas de condições para a participação dos voluntários no ensaio clínico:

1. Ser paciente portador de DMNID ou voluntário não diabético identificado pelo TOTG conforme os critérios acima descritos;
2. História patológica pregressa negativa para doenças hepáticas e renais, alcoolismo, infarte agudo do miocárdio, consumo de drogas diabetogênicas (diuréticos, glicocorticóides etc.) e/ou stress cirúrgico há pelo menos 6 meses;

3. Não ter feito uso de chá de plantas (ou outra forma de apresentação) pelo período mínimo de 15 dias ou qualquer medicação hipoglicemiante oral por, pelo menos, 72 horas;
4. Os indivíduos deverão ser informados acerca da natureza e riscos da pesquisa e assinar documento autorizando a sua inclusão (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1988).

ESTUDOS DE TOXICIDADE

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS CLÁSSICOS

Se de um lado já é “impossível a determinação exata do grau de segurança no uso de drogas” (ARAÚJO, 1994), considerando-se uma substância isoladamente, muito mais complexo seria afirmar que o consumo de chás de plantas (contendo inúmeras substâncias) não envolve riscos. Berkovitz e Katzung (1994) sugerem que os futuros fármacos, que passam pelos processos iniciais de pesquisa e caracterização, precisam ser cuidadosamente avaliados quanto aos danos potenciais antes mesmo de começarem os testes clínicos.

Nenhum composto químico é isento de possíveis reações e muito menos se pode dizer “completamente seguro”, isto porque uma gama de fatores podem estar envolvidos, sejam eles ligados à droga (propriedades físicas, absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e mecanismo de ação); às características do paciente (idade, peso, sexo, funções: hepática, renal, cardiovascular etc.) e também à doença. No entanto, é possível estimar-se o risco associado à exposição a um agente químico sob condições específicas através de testes adequados.

A OMS considera que muitos efeitos das drogas observados em animais têm valor para a espécie humana sugerindo, assim, um largo emprego dos testes toxicológicos na determinação da segurança das drogas. Uma valiosa revisão a respeito foi elaborada por Araújo (1994).

Em linhas gerais, os estudos toxicológicos podem ser divididos em:

1. Toxicidade aguda

Os estudos de toxicidade aguda obtêm a dose aguda letal em 50% dos animais (DL50) - concentração capaz de provocar a morte de metade dos animais submetidos à droga, buscando conhecer a dose máxima tolerada em uma única tomada ou em algumas doses administradas em pequenos intervalos. Parâmetros como: comportamento, tremores, convulsões, locomoção, respiração, vômitos, perda de controle de esfíncter etc. devem ser anotados (por duas semanas ou mais) pois podem sinalizar a causa mortis do animal. Estes sinais apontam para os exames complementares (histopatológico, necrópsia etc.) com órgãos possivelmente envolvidos. Habitualmente são estudadas duas espécies e diferentes vias de administração em grandes doses únicas. Quando a droga se destina a crianças são adotados critérios ainda mais rigorosos.

2. Toxicidade subaguda

Esse estudo tem como objetivo observa os efeitos de doses múltiplas, em duas espécies animais em três doses, sendo especialmente importante na análise de medicamentos destinados ao uso prolongado – crônico – em seres humanos. Pode haver necessidade de cerca de 6 meses antes do ensaio clínico. Quanto mais demorada for a previsão de tempo para este último, maior deve ser a duração dos testes subagudos.

Nesta etapa são utilizados estudos de sangue (bioquímica, hematologia etc.), da urina e de tecidos (histologia, autópsia e microscopia eletrônica) na busca de órgãos-alvo de toxicidade.

3. Toxicidade crônica

Durante o período de um a dois anos, os animais são submetidos, diariamente, ao medicamento para se identificar, por meio dos testes descritos acima, quais os órgãos susceptíveis à toxicidade da nova droga. Pelo menos duas espécies de animais devem ser usadas – uma roedora e outra não roedora –, devendo ser acompanhados regularmente os seguintes parâmetros:

- aparência e comportamento;
- ganho ou perda de peso;
- consumo de água e alimento;
- alterações oculares;

- alterações cardiovasculares e de outros sistemas.

De modo geral, as espécies animais diferem muito nas respostas às drogas devido às particularidades quanto aos mecanismos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Fatores ligados à dieta (qualidade, teor proteico, contaminantes como os inseticidas), qualidade da água consumida, condições ambientais como temperatura e umidade, infecções, parasitoses etc., também podem causar alterações nos resultados. Nos estudos toxicológicos crônicos os tecidos de todos os animais expostos à droga devem ser examinados macro e microscopicamente. Estes acompanhamentos crônicos, são especialmente relevantes no caso de fármacos destinados ao uso prolongado pelo homem, sendo eventualmente realizados em paralelo ao ensaio clínico. A presença de lesões patológicas induzidas por doses excessivas em animais não impede a realização de ensaios clínicos, mas é indispensável para se estabelecer critérios de maior segurança para sua administração a seres humanos.

4. Efeitos sobre as funções reprodutoras:

Estuda os efeitos sobre o comportamento do acasalamento animal, reprodução, parturição, progênie e defeitos congênitos (teratogênese). Estuda, portanto, as influências da droga, desde a fertilidade até o período pós-natal e a lactação.

5. Potencial carcinogênico:

Avalia, por dois anos, em duas espécies animais, a possível capacidade do medicamento induzir câncer. São realizados estudos de hematologia, histologia e autópsia.

6. Potencial mutagênico:

Analisa o efeito da droga sobre a estabilidade genética das bactérias (teste de Ames) ou das células cultivadas de mamíferos.

Outras medidas de investigação incluem a dose sem efeito, a dose limite onde determinado efeito tóxico não é observado; a dose letal mínima, a menor dose capaz de provocar a morte para qualquer animal. A DL50 é empregada para comparar as toxicidades dos compostos em relação as doses terapêuticas. As “doses” descritas acima são úteis para o cálculo das doses iniciais a serem testadas em humanos. (BERKOVITZ, KATZUNG, 1994)

Os estudos pré-clínicos são indispensáveis para a completa avaliação de uma nova droga, minimizam os riscos para os seres humanos, mas apresentam limitações tais como:

1. Demora, podendo durar de dois a cinco anos;
2. Custo elevado. Para cada medicamento bem-sucedido estima-se um gasto de milhões de dólares, em estudos pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos;
3. Necessidade de utilizar de um grande número de animais, encontrando a resistência de alguns segmentos da população;
4. Limitações de transferir para seres humanos a confiabilidade dos estudos toxicológicos realizados em animais;
5. Impossibilidade de identificação de efeitos colaterais raros.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS RECOMENDADOS PELA CEME

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS EM ANIMAIS

No Brasil, as normas que regem os ensaios pré-clínicos toxicológicos de novos produtos, constantes na resolução normativa no 1/78, da Câmara Técnica do Conselho Nacional de Saúde, contém informações de caráter geral sobre os testes a serem realizados. A definição e a especificação dos experimentos foram elaboradas pela Coordenadoria de Pesquisa e Desenvolvimento Científico (COPESQ) da CEME, com a participação de cientistas brasileiros e transcritas a seguir:

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE EXPERIMENTOS TOXICOLÓGICOS:

ESPÉCIE ANIMAL:

As diferentes espécies animais devem pertencer a linhagens bem definidas, não devem ser utilizadas linhagens com propriedades genéticas especiais.

DETALHES EXPERIMENTAIS:

Os animais a serem utilizados devem ser jovens com saúde, e parâmetros idênticos com relação ao peso e idade;

As condições do ambiente e alimentação devem permanecer constantes, durante a realização dos experimentos;

Não usar inseticidas no biotério, nem usar qualquer tipo de antibiótico, durante o transcorrer dos experimentos;

Distribuição, ao acaso, dos diferentes grupos;

Como regra, a via de administração da droga deve ser aquela pretendida para uso clínico.

GRUPOS-CONTROLE:

Sempre requeridos, podem receber placebo ou o veículo usado na composição da substância.

TOXICIDADE AGUDA OU EFEITO DE UMA DOSE ÚNICA OU EFEITO DE VÁRIAS DOSES ADMINISTRADAS NO PERÍODO DE 24 HORAS:

ESPÉCIE ANIMAL:

2 ou 3, sendo 1 de não-roedor.

SEXO E NÚMERO DE ANIMAIS:

10 machos e 10 fêmeas (roedores);

3 machos e 3 fêmeas (não roedores).

IDADE:

Animais adultos ou também recém-nascidos, quando o composto tem sua utilização proposta para o período perinatal.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO:

Usar aquela proposta para uso no homem e, em uma das espécies, uma outra via.

PERÍODO DE OBSERVAÇÃO:

Acima do período durante o qual os sintomas aparecem ou são esperados. Pelo menos uma semana.

DETERMINAÇÃO DE DL50:

Este parâmetro deve ser obtido como os respectivos limites duciais. O Comitê observa que, acima de 5g/kg por VO e 2g/kg parenteral a DL50, não deve ser realizada por não representar parâmetro fidedigno.

DOSES:

Várias (2 ou 3). A mais alta mata todos ou quase todos os animais. A mais baixa não provoca nenhum efeito significativo;

Dose terapêutica (DT), conforme o uso popular;

Controle: utilizando-se o veículo.

PARÂMETROS A SEREM OBSERVADOS:

Sinais tóxicos de caráter geral, efeitos sobre a locomoção, comportamento e respiração;

Número de mortes ou sua ocorrência;

Dissecação e exames histopatológicos.

TOXICIDADE SUBAGUDA E CRÔNICA OU EFEITO DE DOSES REPETIDAS:

ESPÉCIE ANIMAL, SEXO E NÚMERO DE ANIMAIS: vide ensaios agudos.

DURAÇÃO DOS EXPERIMENTOS: guarda relação com o tempo previsto para uso em seres humanos.

Administração no homem Período de observação em animais

alguns dias 4 semanas (subagudo)

um mês 13 semanas (crônico)

acima de um mês 26 semanas ou mais (crônico)

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: conforme o uso popular.

PERÍODO DE OBSERVAÇÃO: durante o transcorrer do experimento.

PARÂMETROS A SEREM OBSERVADOS:

Mudança de comportamento e ganho de peso (concomitantemente

à análise do consumo de alimentos e de água);

Análises clínicas de sangue e urina: hemograma completo, creatinina, uréia, transaminases (TGO, TGP), fosfatase alcalina, glicose, proteína total e bilirrubina; EAS.

Resposta local e tecidual;

Exames histopatológicos.

RECOMENDAÇÕES COMPLEMENTARES:

Exame de fundo de olho;

Realização de testes de suporte, quando ocorrer efeitos não previstos;

Investigação de reversibilidade dos possíveis efeitos tóxicos em alguns dos animais experimentais;

Determinação de efeitos adversos sobre a fertilidade e a performance reprodutiva causada por drogas administradas, durante a gametogênese e fecundação (uma espécie de mamífero);

Determinação de efeitos adversos sobre a mãe e produto, durante os últimos estágios da prenhez, parto e desenvolvimento pós-natal, por drogas administradas durante este período (uma espécie de mamífero);

Determinação de carcinogenicidade, quando a droga em estudo:

- a) Possuir analogia com substâncias sob suspeita ou que sejam reconhecidamente cancerígenas;
- b) afetar mitose;
- c) aparentemente, retida em tecidos corpóreos por longos períodos;
- d) for usada por longos períodos, especialmente em jovens.

Determinação da mutagenicidade quando a droga em estudo:

- a) for usada por longos períodos (acima de um ano);
- b) possuir analogia com substâncias que se suspeita ou que sejam reconhecidamente mutagênicas;
- c) provocar depressão da medula óssea em doses toleráveis;
- d) deprimir a gametogênese ou reduzam a fertilidade;

e) produzir efeitos cancerígenos.

TOXICIDADE DERMAL: para compostos administrados sobre a pele.

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS EM VOLUNTÁRIOS NORMAIS

Por recomendação do Programa de Pesquisas em Plantas Medicinais da CEME, os estudos toxicológicos em voluntários normais (identificados após detalhado exame clínico e registro de sinais vitais, eletrocardiograma – ECG e exames complementares de sangue e urina) são divididos em duas etapas: ensaios agudos e sub-agudos ou crônicos.

Nos ensaios agudos, os indivíduos recebem doses da planta que variam de metade a duas vezes a de uso popular, sendo a seguir submetidos a revisões seriadas dos sinais vitais, exames laboratoriais, escala de efeitos adversos e o eletroencefalograma – EEG (conforme a planta ou condição estudada), por tempos diversos, num período mínimo de 24 horas após a administração do vegetal.

Os exames complementares básicos para avaliação de possíveis efeitos colaterais provocados pelo uso de medicamentos deverão constar de hemograma completo e EAS (pesquisa de elementos anormais e sedimentoscopia da urina). Além destes, outros parâmetros são recomendados conforme segue:

Gerais: glicemia, lactato desidrogenase (LDH), creatinina-fosfoquinase (CPK), triglicerídeos, colesterol, lipídeos totais, HDL e LDL-colesterol (eventualmente), amilase pancreática, sódio e potássio.

Função hepática: transaminase glutâmico-oxalacético (TGO), transaminase glutâmico-pirúvico (TGP), Bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, proteína total, albumina, eletroforese de proteínas séricas (eventualmente).

Função renal: creatinina, uréia, clearance de creatinina (eventualmente) e ácido úrico.

Nos **ensaios subagudos ou crônicos**, as plantas medicinais são utilizadas por tempo prolongado, seguindo as mesmas precauções e exames complementares dos ensaios agudos. Após administração

da chamada “planta-droga”, os parâmetros definidos como basal são revistos em vários tempos, segundo o protocolo utilizado. Esta fase poderá ser realizada em pacientes em tratamento, conforme a planta em estudo.

O protocolo da CEME programou o fornecimento de quantidades adequadas da parte útil da planta, seguramente identificada, bem como a padronização da distribuição do material estabilizado aos núcleos de pesquisa. Dois Centros de Pesquisa independentes, “preferencialmente capacitados a desenvolver todas as fases dos ensaios”, deveriam realizar estudos sobre uma mesma planta “concomitantemente ou não”.

EFEITOS TÓXICOS DE PLANTAS ANTIDIABÉTICAS JÁ DESCRITOS

Os vegetais são seres vivos complexos do ponto de vista químico e, desta forma podem conter, além do princípio biologicamente ativo, substâncias tóxicas poderosas.

Os efeitos colaterais ou indesejáveis não estão restritos à farmacologia de medicamentos sintéticos. É, assim, indispensável o conhecimento científico da toxicologia dos produtos naturais e medicamentos obtidos de ervas. Muitas vezes são os próprios usuários que referem estes cuidados. Os produtos fitoterápicos têm sido apresentados como recursos terapêuticos alternativos, completamente isentos de contra-indicações. No entanto, muitas plantas medicinais abrigam substâncias potencialmente tóxicas e essas informações precisam ser repassadas à população que as emprega.

A representação de que “o natural não faz mal” precisa ser melhor analisada. Bragança (1995) ilustra o exemplo das raízes e folhas do confei (*Symphytum officinale* L.) – administrado popularmente no tratamento de diarreias, disenterias, bronquite, hematomas e para cicatrização de feridas (Simões et. al., 1989) – que contém sinfitina e equimidina, **alcalóides pirrolizidínicos** (PA's), que podem acarretar severos distúrbios “hepatotóxicos cumulativos, pneumotóxicos e carcinogênicos comprovados” (p. 53). Desde 1955, há estudos químicos e farmacológicos evidenciando a toxicidade dos PA's e apesar de a OMS já haver publicado, a partir de 1988, livros sobre características e riscos daqueles alcalóides (grupos de substâncias com ação fisiológica, encontrados nos

vegetais, em geral básicos e nitrogenados), recentemente o chá de confrei continuava sendo vendido nos supermercados brasileiros. Entretanto, seu uso deve ser apenas externo, para o tratamento de “contusões, reumatismo, ferimentos e tromboflebitas” (SANTOS et al., 1988, p. 77).

A maneira de a sociedade reagir, em caso de exposição a agentes tóxicos – alimentos nocivos e animais peçonhentos – evoluiu historicamente, desde a época em que o homem primitivo os descobria na natureza, representados por Apreendeu a evitá-los e a empregá-los nas suas atividades de caça e para se defender. Nas cidades era comum o envenenamento causado por homicídio, suicídio, acidente (provadores das cortes) e execução. Nos papiros de Ebers (1500 a.C.), há referências, desde o uso do ópio, através do látex de uma variedade de papoula (*Papaver somnifera*) – capaz de impedir uma criança de chorar – à pena de morte com amêndoas amargas. Na Grécia antiga, o veneno eleito era a cicuta (*Cicuta virosa*), planta cuja dose letal é de aproximadamente 50 a 100 mg/70 kg, com a qual Sócrates foi executado (ALCÂNTARA, 1985).

A toxicologia moderna possui objetivos cada vez mais amplos, definindo os limites de segurança isto é, a “probabilidade de uma substância não produzir danos em condições específicas” (SCHVARTSMAN, 1985, p. 4), dos agentes químicos e se preocupando com o estudo de toda e qualquer substância capaz de produzir uma resposta prejudicial num sistema biológico, comprometendo uma função ou até destruindo uma vida.

É sabido que muitas plantas conhecidas como curativas, quando utilizadas em dose excessiva ou de maneira errada, podem tornar-se prejudiciais, causar sérios transtornos e até provocar a morte. É curioso constatar que, algumas dessas espécies também se encontram no conjunto de vegetais benéficos e eficazes (nas doses recomendadas).

Existem “plantas extremamente tóxicas e que se parecem muito com aquelas que curam; portanto, é muito importante distinguir umas das outras” (YARSA, 1982, p. 162). Neste sentido, torna-se fundamental a participação de botânicos nas equipes de pesquisa com plantas medicinais e nos projetos de Fitoterapia.

É muito comum ouvir-se que “tudo o que é natural é bom”. No entanto, alguns efeitos têm sido atribuídos a compostos altamente tóxicos isolados de plantas. São exemplos: a hepatotoxicidade

provocada por alguns **taninos** e as reações adversas no organismo de alguns **alcalóides**. (RAHMAN, 1989)

Dentre as plantas brasileiras, o Professor Walter Mors adverte quanto à existência de fungos nas raízes de algumas espécies de carqueja que podem causar hepatotoxicidade. (MORS, 1986)

Segundo Marles e Farnsworth (1994), mais de um terço das plantas associadas com o tratamento do diabetes são consideradas tóxicas, tomando-se por base os estudos toxicológicos pré-clínicos realizados com injeções IP de extratos em roedores.

O conhecimento da parte da planta a ser utilizada possui grande importância. A exemplo do que ocorre com a *Abrus precatorius* L., cujas folhas e raízes possuem efeito edulcorante em alimentos, enquanto as sementes contêm uma **glicoproteína**, abrina, uma das mais potentes toxinas botânicas conhecidas. Mascar uma única semente desta planta pode ser fatal para o homem. (MARLES, 1994)

Simões et al. (1989) recomendam que a *Aloe vera* L. (Babosa) não deve ser administrada internamente em crianças. Pode causar diarreias graves. A ingestão excessiva (ou contínua) de compostos antraquinônicos pode causar náuseas, vômitos, diarreia, tenesmo, enterorragia, dores abdominais, congestão pélvica e nefrite. Não deve ser utilizada por gestantes, por estimular contrações da musculatura lisa uterina, nem por mulheres que estejam amamentando, pois os princípios ativos (laxantes etc.) podem ser excretados pelo leite. Pode causar irritação dérmica e ocular, “além de intoxicação aguda, podendo levar à morte” (TESKE, TRENTINI, p. 36).

A *Ephedra distachya* pode ter efeito hiperglicemiante por meio dos constituintes simpatomiméticos, os alcalóides da efedrina. (KONNO, 1985)

Os frutos verdes da *Blighia sapida* Koenig (“ackee fruit”) possuem hipoglicinas A e B que promovem o uso periférico de glicose e inibem a gliconeogênese. A planta é capaz de causar quadro neurológico por neuroglicopenia caracterizado por desatenção, náuseas e convulsões. (SHERRAT, 1969)

A *Coffea arabica* possui 3 diferentes **glicosídeos**, semelhantes ao agente hipoglicemiante (atractilosídeo) existente nas plantas *Atractylis gummifera* e *Callileps laureola*, capazes de provocar marcada hipoglicemia em ratos, com convulsões típicas, acidose e coma. Em estudos in vitro, observou-se que o princípio ativo

provoca inibição da fosforilação oxidativa (FONTANA, 1994).

A *Catharanthus roseus* (“periwinkle”), no Brasil conhecida como vinca-rosa, causa efeitos cito e neurotóxicos. (BAILEY, 1989)

Sobre a *Arthemisia absinthium* L. (losna), foi relatado que as alterações psicológicas com a tujona e os tetrahidrocanabinóis, princípios ativos respectivamente do licor de absinto e da maconha, seriam similares, postulando-se que interagem com um receptor comum no sistema nervoso central. Não deve ser utilizada em crianças. (SIMÕES, 1989) Seu uso prolongado ou em doses altas pode causar perturbações da consciência e convulsões (SANTOS et al.,), e levar a um processo de degeneração nervosa irreversível, que se manifesta por grandes perturbações psíquicas, motoras e sensoriais. O tratamento não deve exceder a 3 semanas (TESKE, TRENTINI, 1994, p. 161).

As reações alérgicas e de fotossensibilização são aspectos da toxicidade das plantas que comumente não são observados em testes agudos. No entanto, Marles e Farnsworth (1994) reportam que algumas famílias vegetais contêm substâncias com esse potencial: Anacardiaceae (urushiol), Asteraceae (thiofenas, lactonas sesquiterpenas), Hypericaceae (hypericiina) e Apiaceae (furanocoumarinas) (MARLES, 1994).

Segundo Noor (1989), o uso secular de plantas pela população é uma evidência de que a maioria das prescrições com ervas são razoavelmente seguras e não são esperados efeitos adversos dramáticos. Contudo, exames toxicológicos são necessários para a grande parte dos produtos fitoterápicos atualmente utilizados.

Testes toxicológicos detalhados devem ser feitos tanto com extratos da planta crua quanto com substâncias purificadas que exercem atividade hipoglicemiante. Ao mesmo tempo, não deve ser ignorada a possível ação sinérgica de diferentes substâncias químicas no extrato cru de uma única planta. Mesmo estudos amplos em animais podem não eliminar por completo a possibilidade ocorrerem efeitos nocivos não previsíveis com as drogas derivadas de plantas. (RAHMAN, 1989)

VISÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS COM PLANTAS ANTIDIABÉTICAS

Com base nas considerações acima, a leitura de relatos de estudos sobre plantas usadas no tratamento do diabetes deve atentar para alguns aspectos e procedimentos básicos:

1. A espécie vegetal foi identificada por Botânico taxonomista?
2. Qual a época do ano em que foi obtida?
3. Houve tratamento adequado do material colhido ?
4. Qual a forma de apresentação, administração e posologia empregados? Corresponde ao uso tradicional pela população?
5. Qual o objetivo do estudo?
6. Quais os tempos de coleta de sangue para glicemia, insulinemia etc.?
7. Qual a duração do estudo?
8. Houve comparação com controle positivo (ex. sulfoniluréia, biguanida)? Foi considerado o efeito placebo?
9. Foi empregado um planejamento cross-over ?
10. Qual a casuística (critérios, número de pacientes e voluntários etc.)?
11. O método estatístico para a avaliação dos resultados foi adequado?
12. Foram observados efeitos adversos?
13. O estudo oferece dados suficientes para justificar o emprego da planta pelos diabéticos?

“Embora seja improvável a existência de substituto botânico de uso oral para a insulina, novas moléculas para estimular a biossíntese de insulina endógena e secreção (e promover a ação da insulina) são possibilidades realistas.”

(Bailey, 1989)

10 FITOQUÍMICA DAS PLANTAS ANTIDIABÉTICAS – NOÇÕES GERAIS

Nos últimos 25 anos, inúmeras pesquisas fitoquímicas foram desenvolvidas, e apontaram a existência de uma variedade de compostos hipoglicemiantes (RAHMAN, 1989). É interessante observar que, frequentemente, os princípios ativos são batizados conforme o nome científico da espécie vegetal.

Mais recentemente, uma importante revisão sobre plantas no diabetes mellitus (DM), com enfoque na correlação entre os constituintes fitoquímicos e o mecanismo de ação, foi apresentada por Robin Marles, do Departamento de Botânica da Universidade de Brandon, Canadá e Norman Farnsworth, da Faculdade de Farmácia, Universidade de Illinois, Estados Unidos e perito da OMS. (MARLES, 1994)

Está além dos objetivos deste trabalho a discussão pormenorizada sobre a natureza e as características fitoquímicas dos princípios ativos já isolados das plantas antidiabéticas. Seria de grande interesse uma abordagem detalhada, pela equipe da Fitoquímica, sobre o significado, as semelhanças e a complexidade das estruturas químicas, métodos para isolamento, a sua identificação e síntese, as dificuldades para a produção em larga escala, os efeitos tóxicos esperados pela natureza química etc.

Cabe apenas ilustrar os grupos distintos a que pertencem estas substâncias hipoglicemiantes: São eles: 1) glicosídeos, 2) triterpenos, 3) glicanos, 4) polissacarídeos, óleos e vitaminas, 5) alcalóides, 6) saponinas, 7) glicoproteínas; 8) aminoácidos e polipeptídeos; 9) flavonóides. São destacadas, a seguir, algumas destas substâncias com ação hipoglicemiante comprovada por estudos farmacológicos pré-clínicos:

1. **Glicosídeos**, isolados das Famílias Caesalpinaceae, Compositae, Convolvulaceae, Ericaceae, Moraceae, Myrtaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Rhamnaceae e Scrophulaceae. O β -sitosteril-D-glicosídeo, da casca do *Ficus religiosa*. A estévia, *Stevia rebaudiana*, tornou-se conhecida por conter

um glicosídeo 300 vezes mais doce que o açúcar. (PANIZZA, 1982) A moranolina é um agente hipoglicemiante obtido da amora, *Morus alba*. (MARLES, 1994)

2. **Triterpenos** na Família Ranunculaceae. A *Eriobotrya japonica* Linde, Rosaceae, é um pequeno arbusto utilizado no tratamento de dermatoses e do diabetes no qual se identificaram glicosídeos sesquiterpenos e triterpenóides polihidroxilados hipoglicemiantes. (TOMMASI, 1991) A planta só causou efeito significativo sobre a glicemia de coelhos normais, sendo ineficaz no diabetes causado pelo aloxano. (NOREEN, 1988)
3. **Glicans**, das famílias Ranunculaceae e Graminae. Um grupo de pesquisadores da Universidade de Tohoku, no Japão, realizou um screening com inúmeras gramíneas, encontrando glicans que, administrados a camundongos, mostraram efeito hipoglicemiante.

São exemplos: aconitans A,B,C, e D das raízes da *Aconitum carmichaeli* (KONNO, 1985a, HIKINO, 1989), anamerans A,B,C e D do rizoma *Anemarrhena asphodeloides* (TAKAHASHI, 1985), attractans A, B e C, da *Atractylodes japonica* (KONNO, 1985d); coixans A,B e C, das raízes da *Coix lachryma jobi* (TAKAHASHI, 1985), *Dioscorea japonica* Thumberg (HIKINO, 1986), lithospermans A, B e C, das raízes da *Lithospermum erythrorhizon* (KONNO, 1985b), quinquefolan A, B e C, das raízes do *Oryza sativa* L. (HIKINO, 1988); quinquefolans A,B e C da *Panax quinquefolium* (OSHIMA, 1987 apud RAHMAN, 1989), sacarans A, B, C, D, E e F da *Saccharum officinarum* (TAKAHASHI, 1985), trichosans A, B, C, D e E, das raízes da *Trichosanthes kirilowii* (HIKINO, 1989), dentre muitos outros.

4. **Polissacarídeos, óleos e vitaminas**, da família Gramineae. Tomoda et al. estudaram a relação entre a estrutura dos polissacarídeos e a sua provável atividade hipoglicemiante. Os autores apontam a existência desta propriedade em 20 mucilagens de plantas. (TOMODA, 1987) A mucilagem e o produto deacetilado do *Plantago* mucilagem revelaram propriedade hipoglicemiante. (RAHMAN, 1989)

A vitamina E ocorre em óleos de sementes e vegetais folhosos verdes. Cumarinas e o ácido nicotínico são exemplos de vitaminas existentes na *Trigonella foenum-graecum*. (MARLES,

1994)

5. **Alcalóides**, das Famílias Apocynaceae, Papaveraceae, Rahmnaceae e Zygophyllaceae são particularmente eficazes no diabetes (RAHMAN, 1989). A *Catharanthus roseus* é uma reconhecida fonte de alcalóides farmacologicamente ativos. A trigonellina é um alcalóide hipoglicemiante inibidor do crescimento da planta *Trigonella foenum-graecum*. (MARLES, 1994)
6. **Saponinas**, da Família Araliaceae.
7. **Glicoproteínas**, em Malvaceae. Glicoproteínas com efeito hipoglicemiante foram obtidas da *Myrcia sphaerocarpa* (GRÜNE, 1979), e da *Morus alba* (HIKINO, 1985).
8. **Aminoácidos e Polipeptídeos**, das Famílias Papipilionaceae e Rubiaceae. Uma importante espécie vegetal, a *Mormodica charantia*, uma das mais usadas no mundo para o tratamento do diabetes, possui peptídeos e terpenóides hipoglicemiantes. Aminoácidos, como o ciclopropanóide, e as hipoglicinas A e B, existentes no fruto da *Blighia sapida* Koenig, Sapindaceae, são potentes agentes hipoglicemiantes e eméticos (MARLES, 1994).
9. **Flavonóides**, do *Ficus bengalensis* (BAILEY, 1989), *Garcinia kola* (IWU, 1990), *Artemisia helba* (TWAII, 1988), *Teucrium oliverianum* (AJABNOOR, 1985). (-)-Epicatchin, flavonóide de ocorrência natural. (Sheehan, 1983) A administração oral de flavonóides A, B, C. A seiva leitosa da mesma planta causou queda da glicose plasmática de animais.
10. **Compostos contendo enxofre**. Vários tipos de molécula contendo enxofre (sulfide molecules) são responsáveis pelo efeito hipoglicemiante de plantas como o *Allium cepa* e o *Allium sativa*, Liliaceae.
11. **Íons inorgânicos**: cromo e manganês são alguns dos minerais encontrados em diversas espécies vegetais. O teor de cromo em algumas plantas antidiabéticas brasileiras foi estudado por Tristão, em 1986, (ver: mecanismo de ação). A *Atriplex hallinus*, Chenopodiaceae possui, dentre outros, cromo, manganês, níquel, cálcio, cobre e ferro nas suas folhas. (MERTZ, 1973)
12. **Guanidinas**: as sementes da *Galega officinalis* L., Fabaceae, contém galegina o precursor das biguanidas atualmente empregadas.

A glicose é o mais importante precursor biossintético das plantas e é submetida ao armazenamento e ao controle hormonal, como ocorre nos animais. As plantas possuem reguladores de crescimento como o ácido-3-indol-acético e o ácido nicotínico, que inibem a insulinase in vitro e são hipoglicemiantes in vivo em ratos normais. Assim, constituintes vegetais reguladores da glicose nas plantas podem também se comportar desta forma em animais e seres humanos. (MARLES, FARNSWORTH, 1994)

MECANISMO DE AÇÃO DAS PLANTAS HIPOGLICEMIANTES

Com base na fisiologia e farmacologia endócrinas, poderíamos enumerar algumas possibilidades de mecanismo de ação das plantas usadas no tratamento do diabetes:

1. diminuição da digestão e absorção de carboidratos;
2. estímulo à síntese e/ou secreção de insulina;
3. aumento da afinidade e/ou concentração de receptores de insulina;
4. interferência sobre a biotransformação da insulina;
5. ações periféricas sobre o metabolismo dos carboidratos, como a inibição da gliconeogênese, estímulo à glicogênese etc.;
6. efeito protetor sobre a célula beta da ilhota de Langerhans;
7. inibição da célula alfa da ilhota de Langerhans ou de agentes hiperglicemiantes;
8. efeito benéfico ou protetor sobre a nefro, angio, retino e/ou neuropatia diabéticas;
9. substituição do açúcar da dieta;
10. fornecimento de nutrientes;

Algumas plantas medicinais já tiveram a caracterização do seu mecanismo de ação por meio de pesquisas científicas. A seguir, procuramos oferecer alguns exemplos, segundo este critério, embora muitas permaneçam com o princípio ativo e mecanismo de ação indeterminados.

DIMINUIÇÃO DA DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE CARBOIDRATOS

Antigas dietas vegetais são fontes valiosas de **carboidratos complexos**, ricos em fibras, cujo efeito anti-hiperglicemiante se deve ao retardo e à diminuição da taxa de absorção intestinal de glicose. (BAILEY, 1989 ; WOLEVER, 1978) Entretanto as folhas de Brassica oleracea (repolho) e Letuca sativa (alface) e as raízes de Brassica rapa (nabo) parecem possuir ainda outros constituintes ativos não fibrosos, alguns dos quais causaram queda na glicose após a administração parenteral. (BAILEY, 1989)

Alguns tipos de fibra dietética distintos da celulose, como as galactomananas da Ceratonia siliqua L. e a Cyamopsis tetragonoloba L. diminuem a absorção intestinal de glicose pelo mecanismo de barreira sobre as vilosidades intestinais. (MARLES, 1994)

O extrato aquoso das folhas de uma planta brasileira, a pedra-hume-caá, Myrcia multiflora, possui taninos, aminoácidos e açúcares. O princípio ativo hipoglicemiante da planta parece ser uma **glicoproteína**, inibidora da absorção intestinal de glicose no intestino de ratos. O experimento foi feito antes e após a perfusão, com soro fisiológico, de um segmento intestinal de roedores. (GRÜNE, 1978)

A **castanospermina**, um alcalóide isolado da Castanospermum australe A. Cunn, Fabaceae, é um exemplo de inibidor de enzima intestinal com atividade hipoglicemiante. A substância bloqueia a resposta hiperglicemiante à dose oral de sacarose, através da inibição da dissacarase, mas não reduz a hiperglicemia induzida pela administração de glicose. (MARLES, 1994)

A **moranolina**, isolada da casca da raiz da amoreira (Morus alba L.), e o produto microbiano **acarbose** (isolado do Actinoplanes sp.) inibem as enzimas alfa-glicosidase, -amilase, sucrase e maltase. Esta ação reduz a liberação de glicose dos carboidratos, resultando num retardo (ou redução) da elevação da glicemia e trigliceridemia pós-prandiais, bem como num aumento da ligação da insulina no músculo. (MARLES, 1994)

Doses únicas do chá das folhas de Salvia fruticosa não modificaram a glicose plasmática nos coelhos normais. No entanto, após 7 dias de tratamento com a infusão, constatou-se redução da glicemia nos animais aloxanizados, sugerindo que a planta inibe os mecanismos

de transporte intestinal dos carboidratos. (Perfumi, 1991)

ESTÍMULO À SÍNTESE E/OU SECREÇÃO DE INSULINA

A maioria das plantas são estudadas, inicialmente, na busca de um efeito de estímulo à síntese ou secreção de insulina. Em geral, são utilizados protocolos nos quais o animal é submetido à lesão da célula beta, com aloxano ou estreptozotocina (STZ) e poucos lançaram mão da pancreatectomia.

São exemplos de plantas que atuam por meio desse mecanismo: *Aloe barbadensis* (AJABNOOR, 1990), *Bumelia sartorum* (MODESTO FILHO, 1990), *Eriobotrya japonica* (NOREEN, 1988), *Musa sapientum* (RAO, 1994a), *Rubus fruticosus* (ALONSO, 1980), *Mormodica charantia* (ALI, 1993), *Centaurea corubionensis* (CHUCLÁ, 1988); *Centaurea seridis* (IVORRA, 1988); *Azadirachta indica* (CHATTOPADHYAY, 1993).

Em modelos *in vitro*, com ilhotas de Langerhans ou célula isoladas, foi confirmado o estímulo à secreção de insulina com o uso de algumas espécies vegetais, como a *Coleus forskohlii* (BAILEY, 1989), *Ipomoea pescaprae* (KHAN, 1994), *Panax ginseng* (WAKI, 1982 ; KIMURA, 1991) e a *Tinospora crispa* (NOOR, 1989a, b).

A forskolina, um **diterpeno** extraído da *Coleus forskohlii* (Poir.) Briquet, Lamiaceae é um potente estimulador da adenilciclase e aumenta o AMPc intracelular. Não consta que a *Coleus forskohlii* tenha sido usada na medicina tradicional para tratar o diabetes, mas a forskolina foi capaz de estimular *in vitro* a secreção de insulina glicose-induzida. (BAILEY, 1989)

Metilxantinas derivadas de plantas como a *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, Theaceae e a *Ilex guayusa* Loesner, Aquifoliaceae e a papaverina, extraída da *Papaver somniferum* L., Papaveraceae são inibidoras da fosfodiesterase e inibem a degradação do AMPc. O **flavonóide** (-)-epicatechin, princípio ativo isolado da *Pterocarpus marsupium* Roxb., Fabaceae, mostrou-se capaz de provocar um aumento, ATP-dependente, da secreção de insulina estimulada pela glicose em ilhotas isoladas. A elevação da insulinemia também foi constatada em ratos *in vivo* e estes resultados parecem estar relacionados com a inibição do AMPc-fosfodiesterase e ao

estímulo à biossíntese da insulina. (MARLES, 1994)

O princípio ativo da *Bumelia sartorum* (quixaba), o **ácido bássico**, parece atuar mediante o aumento da secreção de insulina. (NAIK, 1991) A substância, um ácido **triterpeno** isolado do extrato etanólico da casca da raiz, causou significativa queda na glicemia e alterou o padrão da curva de tolerância à glicose de ratos aloxanizados. (MODESTO-FILHO, 1990)

Ali et al. (1993) não acreditam que os efeitos do extrato da *Mormodica charantia* por via oral decorram da ação direta do princípio ativo, embora destaquem os estudos de Khanna (1981), com a administração via SC e outros ensaios com adipócitos isolados que confirmam a existência de compostos insulinomiméticos. Existem trabalhos que sugerem a existência de um aumento da secreção de insulina, por mecanismo distinto do estímulo fisiológico, que parece estar ligado à existência de **glicosídeos** sapogenina, como os existentes no suco da polpa do fruto da *M. charantia*. Ali et al. (1993), no entanto, removeram estes compostos do extrato metanólico e confirmaram a existência de outros agentes hipoglicemiantes na planta, agindo provavelmente pelo aumento da capacidade secretora pela célula ou através de melhor ação da insulina.

Muitas espécies de *Centaurea* são usadas na medicina popular espanhola para tratar o diabetes mellitus. A *Centaurea seridis* L. var. *maritima* Lge. possui **-sitosterol 3--glicosídeo**, um princípio ativo anti-hiperglicemiante. Os efeitos deste composto e seu aglicona foram investigados por Ivorra et al. (1988) em ratos normais e hiperglicêmicos. Os resultados revelaram aumento dos níveis plasmáticos de insulina em jejum, com queda correspondente na glicemia e melhora no TOTG. Entretanto, quando os compostos foram administrados por VO, os efeitos do glicosídeo duraram mais que os do -sitosterol aglicona (sem o 3--glicosídeo). Os autores concluíram que a planta atua pelo aumento dos níveis plasmáticos de insulina pelo estímulo do -sitosterol.

Extratos das folhas e flores da *Centaurea corubionensis* reduziram os níveis glicêmicos em ratos com hiperglicemia glicose-induzida, mas não obtiveram qualquer efeito em animais aloxanizados. (CHUCLÁ, 1988 ; RAHMAN, 1989)

Outras plantas possuem **sitosterol** na sua composição: *Centaurea seidis*, *Ficus religiosa* (IVORRA, 1988); *Bridelia ferruginea* (IWU, 1984); *Mormodica charantia* (BAILEY, 1989).

A atividade hipoglicemiante e insulinoatrópica da *Tinospora crispa* foi estudada por Noor et al. (1989) valendo-se de 3 modelos de estudo in vitro. Em ilhotas de Langerhans de ratos e células isoladas de animais (célula HIT-T15), o extrato da planta induziu uma estimulação dose-dependente e a potencialização da secreção basal e estimulada pela glicose, respectivamente. O efeito insulinoatrópico semelhante foi evidente em ilhotas humanas isoladas. Uma das conclusões foi a de que a liberação de insulina induzida pela T. crispa decorre de estímulo fisiológico e não do simples efluxo devido à toxicidade. O extrato cru utilizado da planta parece ser uma mistura complexa que pode conter secretagogos de insulina. Os autores confirmaram, ainda, que, nas concentrações utilizadas, não existem quantidades significativas de substâncias estimuladoras da secreção de insulina, como glicose, potássio e cálcio. (NOOR, 1989b)

Estudos com o extrato aquoso das folhas da *Azadirachta indica* (neem), de uso comum na Índia, demonstraram sua ação hipoglicemiante em ratos hiperglicêmicos, pela administração de glicose ou pelo uso de adrenalina, mas foi ineficaz em ratos normais ou com diabetes induzido pela estreptozocina. Ficou evidente que a planta age apenas em presença de reserva de célula. Assim, Chattopadhyay et al. (1993a) utilizaram modelos experimentais com base nos mecanismos fisiológicos que influenciam a secreção de insulina:

- a) o estímulo parassimpático promovido pelo nervo vago e pelo estímulo β adrenérgico;
- b) inibição do simpático pelos nervos esplâncnicos, através dos receptores α -adrenérgicos e via serotonina.

Após ensaios farmacológicos que descartaram a influência do extrato sobre os sistemas simpático e parassimpático, os pesquisadores realizaram experiências que comprovaram efeito anti-serotoninérgico da A. indica. Os autores especulam que o extrato bloqueia a ação inibidora da serotonina intracelular e assim potencializa a secreção de insulina provocada pela administração parenteral de glicose ou adrenalina.

Em outro experimento, para avaliar se a correção da hiperglicemia (pela adrenalina ou sobrecarga de glicose) estava relacionada ao aumento da glicogênese ou à intensificação da glicólise tissular, Chattopadhyay et al. (1993b) pesquisaram o conteúdo de glico-

gênio no músculo e no fígado de ratos. O estudo, in vitro, sugere que o extrato por si só não aumenta a síntese de glicogênio e não influencia favoravelmente as ações da insulina exógena, não havendo evidências de que possua efeito direto insulina-símile.

Já in vivo, o extrato não alterou o nível de glicogênio em ratos normais. A sobrecarga de glicose aumentou significativamente o conteúdo de glicogênio hepático, enquanto a insulina o diminuiu nos animais mantidos em jejum. Em animais hiperglicêmicos (pela sobrecarga de glicose), a insulina administrada manteve o glicogênio hepático dentro do limite normal, enquanto a *Azadirachta indica* causou queda. A razão para a depleção do glicogênio hepático após o uso da planta em presença da oferta de glicose não é clara, tendo sido aventados três caminhos:

- a) uma estimulação direta da liberação de glicose ou glicogenólise hepática com rápida utilização;
- b) um efeito secundário seguindo o aumento da captação periférica de glicose pelos tecidos; e
- c) a soma de efeitos da insulina extra liberada e a ação da droga sobre os hepatócitos. Os autores acreditam que o extrato possa agir através da potencialização da secreção de insulina em resposta a outro estímulo como a sobrecarga de glicose. (CHATTOPADHYAY, 1993b)

AÇÕES PERIFÉRICAS

Algumas plantas produzem efeitos periféricos (extra-pancreáticos) sobre o metabolismo dos carboidratos sem alterar os níveis de insulina.

O exemplo clássico é apresentado pelas guanidinas, hipoglicemiantes orais obtidos da *Galega officinalis*. A galegina bloqueia a dehidrogenase succínica e a citocromo oxidase, aumentando a glicólise anaeróbica e diminuindo a gliconeogênese, resultando no aumento da captação da glicose e hipoglicemia. As biguanidas também inibem a absorção intestinal de glicose. (MARLES, 1994)

Das raízes da *Aconitum carmichaeli* Debeaux, Ranunculaceae, planta antidiabética usada no oriente foi extraído o **glican** aconitan A. No Japão, Konno et al. (1985) utilizaram camundongos para avaliar os efeitos da substância sobre o metabolismo dos carboi-

dratos e concluíram que a mesma não afeta os níveis plasmáticos de insulina nos animais normais, nem naqueles com sobrecarga de glicose e nos aloxanizados. O aconitan A na dose de 100mg/kg/IP, mostrou queda na glicemia nos tempos 3, 5, 7 e 24 horas após a sua administração. Não houve nenhum efeito sobre a hexoquinase hepática, glucoquinase, glicose-6-fosfatase e glicose-6-fosfatase desidrogenase, enquanto aumentou significativamente a atividade da fosfofrutoquinase hepática. Embora a atividade da glicogênio-sintase hepática tenha mostrado tendência à elevação, a atividade da fosforilase hepática e o conteúdo de glicogênio hepático não se alteraram. Não houve influência sobre os triglicerídeos e o colesterol plasmáticos e hepáticos.

Além de aumentar a insulinemia em camundongos normais e hiperglicêmicos pela sobrecarga de glicose, o **glican** (ganoderan B) extraído da *Ganoderma lucidum* Karsten, Polyporaceae, aumenta a atividade da glicoquinase hepática, fosfofrutoquinase e glicose-6-fosfato desidrogenase e reduz a atividade das enzimas glicose-6-fosfatase hepática e glicogênio-sintase e diminui a concentração hepática de glicogênio. (MARLES, 1994)

A administração dos extratos da *Coccinia indica* (folhas) e *Mor-modica charantia* (frutos) em ratos normais e diabéticos (pela estreptozotocina) causaram queda na glicemia de 23% e 27%, respectivamente, quando comparados aos grupos controle (água destilada). Paralelamente, as enzimas hepáticas glicose-6-fosfatase (G6PH) e frutose-1, 6-bifosfatase (F1,6BP) apresentaram queda em ambos os grupos. Shibib et al. (1993) concluíram que essas plantas provocam hipoglicemia pela depressão da síntese de glicose pelas enzimas gliconeogênicas glicose-6-fosfatase e frutose-1, 6-bifosfatase e pelo aumento da oxidação da glicose pela via de shunt das pentoses, através da ativação da sua principal enzima, a G6PDH.

O mecanismo de ação da *Coccinia indica* também foi considerado por Kumar et al. (1993) que administraram em ratos a pectina isolada do fruto da planta na dose de 200mg/100g de peso, encontrando um significativo efeito hipoglicemiante em animais normais. **Pectinas** isoladas de muitas outras plantas têm sido também reportadas como possuidoras de ação hipoglicemiante. Houve aumento: na atividade da glicogênio sintase e do glicogênio hepático, da incorporação da glicose marcada ao glicogênio hepático. Por outro lado, houve uma significativa redução na atividade

da fosforilase nos animais que receberam a C. indica. Em suma, a pectina isolada da planta exerce seu efeito hipoglicemiante pelo aumento da glicólise, glicogênese e diminuição da glicogenólise.

Além da ação nas células, o ácido bássico, da *Bumelia sartorum* (quixaba) também revelou as propriedades de aumentar a captação de glicose e síntese de glicogênio no diafragma isolado do rato e inibir a glicogenólise hepática. (MODESTO FILHO, 1990)

A *Salvia fruticosa*, utilizada tradicionalmente em Chipre como bebida antes do jejum e durante o dia, foi ineficaz nos coelhos submetidos à administração intravenosa de glicose, enquanto mostrou ação hipoglicemiante em animais submetidos ao TOTG. A planta não mostrou qualquer influência sobre a secreção de insulina. Os autores aventam outros mecanismos hipoglicemiantes para as plantas úteis no DM, como o envolvimento de ações hepáticas (como exemplo, a ativação da glicogênio sintase) ou hormonais, como a liberação de somatomedina com atividade insulina-símile ou a inibição da liberação de glucagon. (PERFUMI, 1991)

EFEITO DE PROTEÇÃO OU REGENERAÇÃO DA CÉLULA BETA

Princípios ativos imunossupressores derivados de plantas, como a ciclosporina A, extraída da *Tolypocadium inflatum*, vêm sendo investigados quanto à possibilidade de bloquear a destruição auto-imune da célula beta ou inibir a rejeição de transplante de ilhotas. (SOUZA, 1986)

O possível efeito de regeneração das ilhotas de Langerhans por plantas foi estudado por Shanmugasundaram et al. (1990a, b) utilizando extratos hidrossolúveis das folhas da *Gymnema sylvestre* R.Br. Substâncias obtidas de diferentes concentrações do filtrado do extrato etanólico das folhas da planta, GS3 e GS4, foram testados em ratos que receberam estreptozocina e a GJ retornou aos níveis normais após 60 dias de GS3 e 20 dias de administração de GS4. Ambos produziram aumento nos níveis séricos da insulina aproximados ao valor normal em jejum. No estudo do pâncreas do animal foi possível dobrar o número de ilhotas e de células.

A *Cassia alata* provocou efeito semelhante na ilhota, com estímulo sobre a liberação de insulina pela célula beta regenerada ou o

aumento da celularidade da ilhota e recuperação dos grânulos na célula beta. A planta também causou a regeneração do epitélio tubular renal, mostrando não ser nefrotóxica. (MORRISON, 1982 ; PALANICHAMY, 1988)

Acredita-se que o extrato aquoso das folhas da planta Amazônica *Bignonia turia*, Bignoniaceae, também promova a regeneração da célula. Estudos foram realizados em camundongos aloxanizados e se obteve uma queda de 58,7% nos níveis glicêmicos, com ausência de efeito em animais saudáveis. (MEDEIROS, 1992)

INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA ALDOSE REDUTASE

Novas estratégias estão sendo adotadas para a investigação de plantas medicinais no tratamento do diabetes e de suas complicações, dentre elas a pesquisa de compostos inibidores da aldose redutase (AR).

As plantas são, comprovadamente, fonte de xantinas e flavonóides. Estes últimos mostraram-se, *in vitro*, potentes inibidores da aldose redutase (AR) no cristalino do rato e do boi. (SOUZA, 1986)

Shin et al. (SHIN, 1993) realizaram um screening com extratos aquosos de 59 plantas, utilizadas na medicina chinesa, quanto aos seus efeitos sobre a AR do cristalino bovino. Dentre elas, a *Arctium lappa*, que no Brasil tem o nome popular de bardana, usando as sementes. Os autores constataram um potente efeito inibidor em cerca de 15 plantas e graus variáveis em outras 22. As pesquisas destinam-se, mais recentemente, ao isolamento do princípio ativo dos vegetais com efeito mais proeminente. Das raízes da *Angelica dahurica* foi identificada uma **furanocumarina** como princípio ativo que, além da inibição da AR, mostrou significativa inibição da formação de catarata em ratos *in vivo*. É útil observar que muitas plantas desta listagem são comuns ao Brasil e à China. (MATOS, 1989)

A *Garcinia cola* Heckel (Guttiferae) é uma árvore cultivada em muitas partes da África Central e Ocidental por fornecer sementes conhecidas como bitter cola, uma alternativa para a noz verdadeira da Cola nítida ou *C. Acuminata*. Investigações preliminares com as sementes identificaram a existência de uma mistura complexa de componentes fenólicos, incluindo biflavonoides do tipo GB, xantonas e benzofenonas, bem como o cicloartenol, seu derivado

24-metileno e triterpenos. O **biflavonoide** da *G. kola*, kolaviron, possui fraca atividade inibidora da AR no cristalino do rato, se comparado com antagonistas mais potentes, mas possui a vantagem de associar o efeito hipoglicemiante (tanto no uso oral quanto parenteral). (IWU, 1990)

Estudos com (kolaviron) constataram o efeito hepatoprotetor contra as toxinas do cogumelo *Amanita* em camundongos. O kolaviron, produziu efeito significativo na dose de 100mg/kg quando administrado por via IP em coelhos normais e aloxanizados. A GJ nos animais normoglicêmicos foi reduzida de 115mg/100ml para 65mg/100ml após 4 horas. Nos coelhos aloxanizados, a glicemia caiu de 506mg/100ml para 285g/100ml em 12 horas, levando à hipótese de uma ação direta (extrapancreática). A atividade hipoglicemiante foi comparada com a tolbutamida, que não produziu hipoglicemiante no último grupo. (IWU, 1990)

SUBSTITUIÇÃO DO AÇÚCAR DA DIETA

Já é conhecida a propriedade adoçante da *Stevia rebaudiana* (estévia), utilizada pela população como substituto do açúcar. (HUMBOLDT, 1978 ; BOECKH, 1978) A planta contém um glicosídeo (esteviosídeo) que é 300 vezes mais doce que a sacarose. (PANIZZA, 1982)

FORNECIMENTO DE NUTRIENTES

Segundo Bailey (1989) e Singhal (1982), algumas plantas antidiabéticas usadas em regiões subdesenvolvidas podem ser úteis em tipos não clássicos da doença, como o DM tropical, tipo “J”, tipo “K” e outras formas de diabetes da desnutrição.

A alga *Corallina rubens* possui, além de frações protéicas (com ação lipolítica e hipoglicemiante), colesterol, vitamina B12 e agar. (GÜVEN, 1975)

A *Poterium spinosum* é rica em ferro, sendo usada pelos nômades Beduínos em regiões desérticas no Oriente Médio. Foi descrito que o consumo da infusão preparada com a raiz, por 1 ou 2 meses parece eliminar os sintomas do diabetes por pelo menos um ano. (BAILEY, 1989)

Akhtar et al. acreditam que os efeitos da *Achyranthes aspera* decorram do fornecimento de nutrientes necessários à célula, como cálcio, zinco, magnésio, manganês e cobre. (AKHTAR, 1991)

O efeito metabólico da infusão com as folhas da *Medicago sativa* (alfafa), na África do Sul, pode estar associado ao alto teor de **manganês**, uma vez que exerce ação hipoglicemiante em pacientes com DMID. A função pancreática é afetada adversamente na deficiência deste oligoelemento (HENKIN, 1976), que é tido como um co-fator necessário para a fosforilação do ATP da subunidade beta do receptor de insulina. (BAILEY, 1989)

Um “efeito antidiabético” da *Medicago sativa*, encontrado em camundongos submetidos à STZ, pode estar também ligado à alta concentração de vitamina K. Um análogo sintético, a vitamina K 5, pode agudamente mimetizar certas ações da insulina. (BAILEY, 1989) Derivados cumarínicos presentes na *Trigonella foenum-graecum* possuem atividade hipoglicemiante. (SHANI, 1974)

O difundido emprego da *Saccharomyces cerevisiae* (levedura) como tratamento tradicional do DM pode ser justificado, em alguns casos, por corrigir deficiências de vitaminas do complexo B e cromo. A carência do cromo tem sido considerada um fator contribuinte na gênese da resistência da ação da insulina em certos tipos de DM. Acredita-se que o **cromo** seja o chamado fator de tolerância à glicose existente na levedura. (BAILEY, 1989 ; MARLES, 1994)

A deficiência de **cromo** tem sido associada ao prejuízo do metabolismo da glicose, lipídeos e proteínas. Experimentos sugerem que o cromo atua como um cofator que aumenta a ação da insulina ao nível de receptor e a carência de cromo pode ser um fator contribuinte na resistência da ação da insulina em certos tipos de diabetes mellitus. Acredita-se que o cromo seja o chamado fator de tolerância à glicose existente na levedura. (BAILEY, 1989) Já foi evidenciada a reversão dos sintomas de diabetes mellitus tanto em animais quanto em seres humanos com o suplemento dietético de cromo (SCHWARZ, 1959 ; MERTZ, 1976).

Despertados por estas informações e pela escassez de estudos científicos sobre as plantas “antidiabéticas” brasileiras, Tristão e Felcman (TRISTÃO, 1986) analisaram a concentração do cromo em algumas plantas brasileiras.

Na lista das antidiabéticas estavam: pau-ferro (*Caesalpinia ferrea*), carqueja (*Baccharis genistelloides*), pata-de-vaca (*Bauhinia acu-*

leata), cajueiro (*Anacardium occidentale*), bagiru (*Chrisobalanus iccaco*), pedra-hume-caá (*Myrcia sphaerocarpa*), pau-tenente (*Simaruba officinalis*) e “cascas antidiabéticas (mistura comercial)”. Não há registro da participação de botânicos na identificação das referidas espécies. As plantas foram obtidas de drogarias e os produtos comerciais apresentavam-se com a parte útil (folhas, sementes ou casca) já separada, conforme é utilizada pela população.

Todas as plantas estudadas apresentavam cromo, mas foi constatado que as plantas antidiabéticas possuíam maior concentração (1-4g/g) em relação a outros vegetais (0, 5 a 1, 5g/g), exceto por uma espécie do segundo grupo. Uma consequência da alta concentração de cromo pode ser a reação com substâncias presentes na planta e a formação de complexos estáveis que, melhor absorvidos do que o cromo inorgânico, obteriam maior atividade biológica. Não se pode afirmar que o efeito hipoglicemiante destas plantas seja devido ao cromo, mas a pesquisa sugere esta possibilidade.

O efeito hipoglicemiante da *Atriplex halimus* não é destruído pela sua queima. A partir desta observação foi analisada a presença de um princípio ativo de natureza inorgânica e nas cinzas da planta foram encontrados, dentre outros, alumínio, cromo, manganês, zinco, cobre, níquel, magnésio, cálcio em concentrações acima de 1g/g. (MERTZ, 1973)

MECANISMO DE AÇÃO DESCONHECIDO OU NÃO DEFINIDO

Muitas espécies de plantas antidiabéticas apresentaram efeito hipoglicemiante em ensaios farmacológicos pré-clínicos e clínicos, mas aguardam novas pesquisas para esclarecer quanto ao mecanismo de ação.

As folhas de *Rubus fruticosus* (“blackberry”) foram eficazes em baixar a glicemia em ratos aloxanizados mas, em outro experimento com camundongos com diabetes induzido pela estreptozocina, não se obtiveram os mesmos resultados. (BAILEY, 1989)

O uso já tradicional de *Cuninum nigrum*, *Lavandula stoechas*, *Salvia lavandulifolia* e *Szygium jambolana* (java plum ou jambolão), foi comprovado por estudos com ratos e coelhos aloxanizados, mas o exato mecanismo de ação permanece desconhecido. (BAILEY, 1989)

Al-Awadi et al. realizaram pesquisa com a *Nigella sativa*, *Myrrh*, que em iguais porções com a Goma arábica, Goma asafoetida e Aloe são usadas no Kwait pelos diabéticos. Ratos albinos Wistar machos saudáveis e diabéticos (com o emprego da estreptozocina) receberam durante uma semana 10 ml/kg peso por VO (por entubação gástrica). A dose foi empiricamente baseada no uso pela população. Utilizando um modelo experimental com intestino isolado (um segmento de 40cm a partir do esfíncter pilórico), os autores concluíram que a planta não prejudica a absorção intestinal de glicose, exceto se administrado com uma sobrecarga de glicose. Não houve alteração significativa do peso dos animais diabéticos e saudáveis quando comparados com os grupos controle. Embora não tenha causado efeito estimulador direto sobre a secreção de insulina observou-se melhora do teste oral de tolerância à glicose, sugerindo a realização de novas pesquisas (AL-AWADI, 1985).

O suco do alho e da cebola causaram melhor utilização da glicose em coelhos submetidos ao teste de tolerância à glicose. Jain acredita que a atividade hipoglicêmica de vários extratos de alho pode ser direta – por potencializar o efeito da insulina no plasma –, ou indireta, aumentando a sua liberação pancreática. (JAIN, 1975)

Aconitum carmichaeli, *Atractylodes japonica*, *Dioscorea japonica*, *Eleutherococcus senticosus*, *Ephedra distachya*, *Ganoderma lucidum*, *Lithospermum erythrorhizon*, *Oryza sativa* (arroz), *Panax ginseng*, *P. quinquefolium* e *Saccharum officinarum*, são plantas orientais antidiabéticas que contêm **polissacarídeos** e **peptidoglicans**. Em doses acima de 100mg/kg de peso corporal, os glicans extraídos destas plantas provocaram queda na glicemia de camundongos normais e diabéticos (com aloxano) dentro de 7 horas. Os princípios ativos foram administrados por via IP e o polissacarídeo ou peptidoglican mais comum de cada planta reduziu as concentrações glicêmicas em mais de 20% em camundongos aloxanizados, tendo o efeito durado 24 horas. Estes dados sugerem que o mecanismo de ação é diferente da ingestão de fibra alimentar, como ocorre com a goma e a glucomannan. Embora se saiba que outros extratos destas plantas possuam diferentes efeitos farmacológicos, como os efeitos hipertensivos e estimulação do SNC pela efedrina, extraída da *Ephedra* sp. e a estimulação do SNC pela *Panax* sp., a toxicologia dos princípios hipoglicemiantes já isolados não foi ainda revelada. (BAILEY, 1989)

A *Myrcia citrifolia* é usada na região amazônica para tratar

diabetes. O extrato aquoso da casca da raiz foi obtido a partir de 285g de pó deste material, deixando-a inicialmente 12 horas em maceração, a seguir 60 minutos em percolação. Administrada via IP em animais tratados com aloxano provocou queda na glicemia e dela foi isolada uma flavona (mas não se acredita que corresponda ao princípio ativo). (GRÚNE, 1978)

Acredita-se que o mecanismo de ação da *Teucrium polium* bem como da *Salvia lavandulifolia*, ambas da família Labiatae, decorram de efeitos periféricos da substância, uma vez que nos ratos foi empregada a estreptozotocina – que destrói irreversivelmente a célula beta (GHARAIBEH, 1988).

*“Não obstante incompleto, prestará este
trabalho grande serviço, se dos
mestres, conhecedores dos thesouros
que se ocultam na rica flóra brasileira,
vierem depois obras de fôlego.”*

Meira Pena, 1931

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como o homem começou a usar plantas no tratamento do diabetes mellitus? Quais motivos o levaram a escolher determinados vegetais, num vasto conjunto de opções? Uma busca desesperada da cura ou um alívio para o mal? E hoje, quando a medicina conta com tecnologia avançada para a obtenção de novos fármacos e dispõe de insulinas humanas purificadas, por que continuamos a assistir inúmeros pacientes experimentando ou tradicionalmente utilizando plantas?

Estariam as motivações para esses procedimentos ligadas à busca de menores taxas glicêmicas e à melhoria da sua qualidade de vida? Seria a crença nos ensinamentos populares transmitidos através de gerações? Seria o custo do tratamento convencional ou o medo das reações adversas com produtos alopáticos? Seria a esperança de que não venham a necessitar de injeções de insulina (temidas pelo desconhecimento dos progressos alcançados e dos seus verdadeiros benefícios)? É possível que não se encontrem tantas respostas.

O fato é que inúmeros vegetais são empregados pelos diabéticos em todo o mundo. Marles e Farnsworth (1994) afirmam que mais de 1.100 espécies de plantas têm sido usadas para tratar os sintomas do DM e que mais de 80% destes medicamentos tradicionais, usados pelo seu efeito hipoglicemiante, tiveram confirmação farmacológica. Mais de 1/3 de todas as plantas descritas têm sido reportadas como tóxicas, o que enfatiza a necessidade de um cuidadoso planejamento das pesquisas científicas dessas plantas hipoglicemiantes, com verdadeira eficácia terapêutica e segurança. (MARLES, 1994)

No Brasil, onde a tradição do uso e a confiança nos fitofármacos são indiscutíveis, cerca de 70 espécies são utilizadas para “tratar” a doença (COSTA, 1977). Neste conjunto, destacam-se algumas espécies que já foram submetidas a estudos científicos, tais como: abagirú (*Chrisobalanus icacco*), cajueiro (*Anacardium occidentale*), carqueja (*Baccharis genistelloides*), estêvia (*Stevia rebaudiana*), graviola (*Annona muricata*), jambolão (*Syzygium cumini*), patade-vaca (*Bauhinia forficata*), pedra-hume-caá (*Myrcia uniflora*), quixaba (*Bumelia sartorum*), romã (*Punica granatum*). No entanto

poucas foram submetidas à sequência desejada para a avaliação plena das plantas medicinais.

OBSTÁCULOS PARA AS PESQUISAS COM PLANTAS ANTIDIABÉTICAS

De fato, são muitas as dificuldades existentes no estudo de plantas tidas como antidiabéticas, algumas das quais poderiam ser enumeradas:

1. A adequação terapêutica das ervas medicinais esbarra na complexidade do conhecimento popular a seu respeito, quando as relaciona com as doenças. (PEREIRA, 1986) Até mesmo para uma condição como o diabetes mellitus, que logo reconhecemos em expressões como “açúcar no sangue”, existem tipos bem distintos de pacientes e abordagens, indo da simples restrição de açúcar e calorias, nos obesos com hiperglicemias pouco elevadas, às múltiplas aplicações diárias de insulina, notadamente nos indivíduos magros e com tendência às complicações agudas e crônicas.

2. Um dos percalços em fitoterapia é a multiplicidade de nomes vulgares que acompanha cada espécie vegetal, bem como a sua correlação precisa com o nome científico. (BONATI, 1980) No Brasil, podem ser usados como exemplos, a *Bauhinia forficata*, denominada “unha-de-boi”, “pata-de-vaca” ou “mororó”, de acordo com a região do país. Por outro lado, para um mesmo nome popular, como a “pata-de-vaca”, existem diversas espécies de *Bauhinias* (*galpini*, *forficata* etc.), todas guardando semelhanças no formato da folha. (CORRÊA, 1984) Alguns trabalhos, como os de Barroso (1979) e Branch (1983), minimizam o problema, dada a extensa variedade de espécies da flora brasileira

3. A escolha adequada do local (tipo de solo) do tempo (estação do ano e idade da planta), assim como também do tempo para a coleta, a forma de preparo ideal, a parte do vegetal a ser empregada e a presença de doenças no mesmo.

Muitas plantas medicinais apresentam variação do(s) princípio(s) ativo(s) ao longo do dia. Exemplos curiosos são o da morfina (extraída do ópio ou suco de papoula, a *Papaver somniferum*) e da atropina (obtida da *Atropa belladonna*), cuja concentração do princípio ativo é 4 vezes maior pela manhã do que durante a noite.

(PROFOZIC, 1986) Alguns autores destacam, ainda, a importância da uniformidade e da qualidade das ervas coletadas, bem como a padronização de parte da planta a ser utilizada nos experimentos. (AKERELE, 1992 ; BONATI, 1979, 1980)

Em outros casos, o princípio ativo varia segundo a fase de germinação da planta e a sua maturidade no momento da coleta (PROFOZIC, 1986 ; MODESTO FILHO, 1989b). Também a localização geográfica e as condições climáticas poderão influenciar uma mesma espécie vegetal na produção dos princípios ativos (PROFOZIC, 1986). Em seu livro, Hill (1967) oferece uma interessante fotografia que permite observar os diferentes fenótipos de um mesmo vegetal, de acordo com o solo em que se encontra, levando a variações na concentração de oligoelementos. Somente estas constatações já poderiam explicar porque alguns trabalhos concluem por um “descrédito” das propriedades terapêuticas de recursos fitoterápicos, tradicionalmente empregados pela população.

4. A definição da posologia e a obtenção de um placebo. A primeira, porque são diversas as concentrações e formas de uso pelos pacientes. A segunda, porque os chás em geral têm sabor próprio e este fato pode comprometer um estudo cego. Além disto, a planta placebo, a rigor, deve ser obrigatoriamente inócua e não pode intervir no metabolismo da glicose. Também não é possível comparar e definir a eficácia das plantas antidiabéticas por estudos com chás a 5% ou a 10% apenas. Se assim fosse, 15mg de clorpropamida (dose diária de 125 a 500 mg/d) seriam desprezados, numa comparação com a dose diária (máxima) de 15mg de glibenclamida.

5. A definição dos tempos adequados para a obtenção das amostras de sangue. Poderíamos usar os modelos dos hipoglicemiantes orais (sulfoniluréias e biguanidas) ou, então, obedecer empiricamente os intervalos de outros experimentos. No entanto, como cada espécie vegetal possui características químicas próprias e princípio(s) ativo(s) distinto(s), seriam necessários estudos farmacocinéticos (absorção, distribuição, biotransformação e eliminação) para melhor estudar in vivo o mecanismo de ação. A ausência de insulínemias mais elevadas após o uso do chá de antidiabéticas, apesar da queda na glicemia, pode ser justificada pela escolha inadequada do tempo para as coletas de sangue. Estudos farmacocinéticos sobre a absorção, distribuição e biotransformação do(s) princípio(s) ativo(s) seriam necessários. Outro fato importante a ser lembrado é a meia vida curta da insulina (GOODMAN, GILMAN, 1991) e

a utilização periférica de glicose (FRATI-MUNARI, 1988). Além disto, é possível que a planta seja benéfica por um mecanismo de ação distinto do aumento da secreção de insulina, como vem sendo observado com diversas drogas obtidas de vegetais, como as biguanidas.

6. A definição dos grupos de pacientes e voluntários, que deverão ser uniformes, deve considerar o grande número de variáveis que poderiam ocorrer, como: idade, peso, atividade física, história familiar de DM, uso prévio (ou paralelo) de medicamentos e plantas medicinais com efeito residual sobre o metabolismo dos carboidratos, notadamente nos ensaios clínicos por tempo prolongado.

O número de indivíduos que devem participar dos ensaios clínicos, com plantas antidiabéticas, é um aspecto que merece discussão detalhada. Qual o número necessário de voluntários para dar validade ao experimento? Na opinião do prof. Mário Vaisman (chefe do Serviço de Endocrinologia da UFRJ), numa doença comum como o diabetes mellitus a casuística deve ser correspondente à sua elevada prevalência. No entanto, provavelmente pelas dificuldades já listadas, os ensaios clínicos do efeito hipoglicemiante da *Bauhinia forficata* (pata-de-vaca) e da *Myrcia uniflora* (pedra-hume-caá), de Russo et al. (1990), com o apoio da CEME, contaram, respectivamente, com 16 e 18 diabéticos tipo II. Embora pequena, a casuística ainda supera a encontrada em muitos trabalhos realizados no Brasil e no exterior. Neles, a insulinemia e a glicemia dos diabéticos e voluntários não mostraram alteração significativa após a administração do chá com 1g da *B. forficata* e da *M. uniflora*.

A casuística de outros estudos com plantas antidiabéticas brasileiras estão na **parte Y**. Os resultados de alguns ensaios assemelham-se na queda obtida nas médias das glicemias, como o *Chrysobalanus icaco* (abagiru), por Giuseppe Presta (1986) e o que realizamos com a *Baccharis genistelloides*, var. *trimera* (carqueja). Outros ensaios clínicos com a *M. uniflora* realizados por Russo et al. (1986, 1990) e com a *Bauhinia forficata*, pelos mesmos autores e Modesto-Filho et al. (1988, 1989), não encontraram efeito hipoglicemiante significativo. Talvez um efeito mais proeminente dependa do emprego de doses mais elevadas (FRATI-MUNARI, 1988 ; MODESTO FILHO, 1989) ou de outros fatores já listados. Frati-Munari (1988) sugere que o efeito hipoglicemiante de algumas plantas ocorra apenas em diabéticos com hiperglicemia.

7. A permissão e colaboração dos indivíduos para múltiplas coletas de sangue, eventualmente em diferentes séries e dias. Para os não diabéticos, o desconforto de serem submetidos ao TOTG com dextrosol (que para alguns é nauseante), com 2 horas de repouso e coleta de sangue – parâmetro para a sua inclusão no grupo de normais.

Nos ensaios agudos, convencer os voluntários normais e diabéticos da necessidade de múltiplas picadas de agulha, permanecendo em jejum e em repouso, após o uso da planta, por 2 horas ou mais.

Nos ensaios prolongados, de semanas ou meses, como é esperado, ampliam-se as dificuldades para manter o acompanhamento regular (semanal ou quinzenal) dos indivíduos. Geralmente, também causa polêmica o fator dieta.

8. Outro dado peculiar é que alguns chás são de sabor amargo em concentrações mais altas, como o da carqueja. Nos ensaios clínicos, preparar o decoccto numa concentração de 10% (por exemplo 50g para 500ml de água) e administrar 2g da planta (por exemplo, 20ml da solução acima) a um grupo de indivíduos pode ser impraticáveis. Nestas condições, o chá de carqueja (*Baccharis trimera*) dificilmente seria utilizado pela população, pois deixa um efeito residual prolongado sobre a sensibilidade gustativa. Talvez seja por este motivo que a população o emprega na obesidade. Para o uso de doses maiores do que 5% seria necessária a liofilização do extrato (tornar pó) e o preparo de uma forma galênica estável. Não encontramos registro de estudos sobre a variação dos princípios ativos ou agentes fitoquímicos da *Baccharis* sp. submetidos à liofilização.

9. Além disso, são escassos os estudos toxicológicos e as informações sobre os efeitos colaterais das plantas brasileiras antidiabéticas. Sobre o gênero *Baccharis*, por exemplo, cerca de uma dezena de espécies são conhecidas como “carqueja”, e muitas são comprovadamente tóxicas.

10. A padronização do método de preparo e a estabilização do princípio ativo em preparações farmacêuticas, questões revistas por Farnsworth (1985), Bonati (1980), Crippa (1978, 1980) e Magistretti (1980). Os extratos de plantas, apesar de serem preparados de acordo com os métodos previamente padronizados, podem, na prática, não obter um conteúdo constante do princípio ativo. O armazenamento do chá por tempo prolongado pode causar uma

diminuição da sua propriedade hipoglicemiante e comprometer os resultados da pesquisa com algumas plantas, devido à ação de bactérias, ou por meio de outro mecanismo ainda desconhecido (FERNANDO, 1989).

São dezenas de combinações possíveis para as variáveis acima. Tomando por base essas considerações, podemos compreender o porquê de algumas divergências de resultados ou insucessos de trabalhos interessados em comprovar os efeitos terapêuticos no Brasil e no exterior. Esses fatores poderiam explicar as discrepâncias eventualmente encontradas entre o uso corrente e os resultados obtidos no laboratório.

PERSPECTIVAS PARA AS PLANTAS ANTIDIABÉTICAS

No nosso entender, existe muito a ser esclarecido sobre as diversas espécies brasileiras antidiabéticas. Devemos ressaltar que a maioria dos ensaios pré-clínicos, que comprovaram o efeito hipoglicemiante, não tiveram continuidade com a observação dos efeitos da planta sobre seres humanos. Por outro lado, algumas pesquisas com pacientes diabéticos necessitam de complementação com estudos toxicológicos. Sobre algumas espécies vegetais, novos experimentos deverão ser desenvolvidos, considerando as inúmeras variáveis (algumas das quais descritas acima), antes que se afirme que uma planta não traz benefícios para os distúrbios do metabolismo da glicose ou para as complicações do diabetes mellitus. Este perfil também pode ser obtido a partir das plantas medicinais utilizadas em outros países do mundo.

As plantas medicinais não constituem retorno ao passado, mas importante avanço em direção ao futuro através de programas de aproveitamento de uma rica fonte de medicamentos representado pela flora brasileira (KOROLKOVAS, 1978 ; LOZOYA, 1983). A população rural (e mesmo a urbana) continuará a usar a medicina tradicional para curar enfermidades. Estamos de acordo com a opinião de Morrison (1982), de que alguns desses remédios podem não ter valor terapêutico de destaque, mas outros são valiosos e necessitam de metodologia científica para sua avaliação (VESEL, 1991).

No conceito da OMS, o uso judicioso de ervas, fungos, flores, frutos e raízes em atenção primária à saúde pode representar

importante contribuição à redução das despesas do mundo em desenvolvimento com remédios (AKERELE, 1983, 1992 ; FARNSWORTH, 1983).

No Brasil, a Central de Medicamentos (CEME) patrocinou estudos, em centros de pesquisa, sobre a eficácia de algumas de nossas plantas medicinais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1982, 1986). Infelizmente, os poucos recursos destinados ao projeto e, principalmente, a descontinuidade de uma política de saúde adequada parecem ter contribuído para que estas informações praticamente não saíssem dos laboratórios, onde foram realizadas as pesquisas ou dos gabinetes ministeriais. Enquanto isto, a população como um todo e a maioria dos médicos, continuam a desconhecer o valor terapêutico, o risco e a toxicidade das plantas medicinais correntemente empregadas, não apenas no diabetes, mas também num grande número de doenças.

Especialistas afirmam que muitas drogas da ciência moderna poderiam ser manufaturadas pelos próprios países em desenvolvimento (BETTOLO, 1981 ; FARNSWORTH, 1983 ; DEMEHIN, 1984 ; AKERELE, 1992 ; MARLES, FARNSWORTH, 1994). É fundamental para isto que haja continuidade nas pesquisas destinadas a separar o mito da realidade, comprovar o efeito de nossos próprios recursos e, finalmente, permitir que a sociedade como um todo possa ter acesso a melhores condições de saúde e assistência.

É necessária a integração de conhecimentos das diversas áreas que hoje (via de regra) trabalham isoladas, em etapas distintas de estudos que poderiam permitir o emprego seguro de plantas medicinais pela população. Alguns estudos limitam-se à descrição botânica das múltiplas espécies e suas sinonímias científicas e vulgares, ou apenas ao isolamento de princípios ativos; outros, aos efeitos farmacológicos em animais. Muito pouco se observa de parceria ou intercâmbio.

Um estudo científico de plantas medicinais precisa envolver uma equipe multidisciplinar. É indispensável a colaboração das áreas do conhecimento como botânica, fitoquímica, farmácia e medicina, dentre outras, dada a complexidade de variáveis existentes e os progressos tecnológicos disponíveis. Por este motivo, a universidade deve se organizar no sentido de dar seqüência aos estudos já desenvolvidos, integrando as muitas “ilhas” do conhecimento sobre os recursos terapêuticos existentes na flora brasileira, uma das mais ricas de todo o mundo.

Este estudo não é pioneiro no grande desafio para o adequado conhecimento dos recursos fitoterápicos utilizados no diabetes. Não se trata de um projeto ambicioso para a descoberta de novos fármacos. Destina-se a reduzir a distância entre a população e os médicos que, por sua formação (tecnologia e conhecimento importados), continuam a assistir, com passividade, o uso de chás pelos pacientes. É um esforço para que se diminua a grande lacuna de estudos ainda necessários, em muitos dos quais se considera imprescindível a participação do médico para justificar e assegurar o uso de ervas pelos diabéticos.

É um convite para que grupos de pesquisa colaborem no esclarecimento de inúmeras questões sobre as plantas consideradas úteis no tratamento do diabetes mellitus e de suas complicações.

CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE O EMPREGO DE PLANTAS MEDICINAIS NO BRASIL

Com base no levantamento bibliográfico realizado sobre as plantas consideradas úteis no tratamento do DM, é possível concluir que:

1. as informações existentes nos livros que tratam do tema ainda não permitem seu emprego com segurança, pela escassez de estudos sobre: parte da planta, época e habitat propícios para a coleta; posologia adequada, mecanismo de ação e, principalmente, sobre a sua toxicologia;
2. o uso indiscriminado destas plantas medicinais constitui risco, enquanto não se definir ou não houver consenso sobre indicação terapêutica, forma de preparo, posologia correta e possíveis efeitos adversos ou contra-indicações;
3. estas plantas, chamadas “antidiabéticas”, representam importante fonte de pesquisa, pelos resultados obtidos no uso popular de algumas delas e a provável economia que representariam para o nosso país;
4. há evidências claras do aproveitamento da fitoterapia no DM, comprovações feitas através de ensaios farmacológicos desenvolvidos em centros de pesquisa e publicados em periódicos, abrindo a possibilidade do seu emprego, como mais uma opção, para os tratamentos atualmente estabelecidos, inclusive das complicações crônicas da doença;

5. há necessidade de proteger as plantas de sua extinção, o que pode ocorrer pela divulgação sem critérios de seus benefícios, ou quando se tornam matéria bruta para fins industriais;
6. a investigação das plantas medicinais antidiabéticas precisa ser estimulada em todos os níveis – do botânico, fitoquímico, etnofarmacológico, farmacológico (pré-clínico, clínico e toxicológico) ao farmacotécnico. Urge que os centros de pesquisa éticos se empenhem na elaboração de protocolos que dêem continuidade e integrem os estudos de plantas regionais úteis no tratamento do diabetes mellitus.

SUMÁRIO DE ESTUDOS CIENTÍFICOS COM PLANTAS ANTIDIABÉTICAS

NOME CIENTIFICO	NOME POPULAR	PAÍS (REGIÃO)	PARTE USADA	TIPO DE ESTUDO ¹	EFEITO ²	AUTOR - ANO (REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA)*
<i>Aburicus bisporus</i>	coqueleto	Europa	inteira	PC,FQ	HG	*BAILEY,1989
<i>Achyranthes aspera</i>	-	Ásia, África	inteira	PC,T	N	AKTHAR,1991
<i>Acrocomia mexicana</i>	"guacoyul"	México	fruto			PÉREZ,1984
<i>Agaricus bisporus</i>	-	Europa	fruto	PC	HG	*BAILEY,1989
<i>Agrimonia eupatoria</i>	"agrimonia"	diversos	folhas	PC	HG	*BAILEY,1989
<i>Allium cepa</i>	cebola	Índia;	bulbo	PC;C,FQ	HG, N	JAIN,1973; BRAMACHARI,1962; AKTHAR,1985. ROMAN-FAMOS, 1995; SHEELA,1995
<i>Allium sativum</i>	alho	Índia	aminoácidos sulfóxidos	PC	HG	SHEELA,1995
<i>Aloe vera (A. barbadensis)</i>	aloes	Arábia Saudita	folhas	PC	HG	AJABNOOR,1890; GHANNAM, 1986; BAILEY,1989
<i>Amanita phalloides</i>	"stinking manita"		inteira	T, PC	HG	*BAILEY,1989
<i>Anacardium occidentale</i>	cajuero	Brasil	casca do caule	C	HG	ARDUINO,1951
<i>Annona muricata</i>	graviola	Brasil	folhas	PC	HG	SAMPAIO,1974
<i>Artemisia abyssinica</i>	"worm wood"	Iraque	inteira	PC	HG	MOSSA,1985
<i>Artemisia alba</i>	-	Iraque	parte aérea	PC	HG	TWALI,1988
<i>Artemisia pallens</i>	-	Índia	parte aérea	PC	HG	SUBRAMONIAN,1996

¹ Estudos: B: Bolônico, FQ: Fitotônico; C: Clínico (humanos); PC: farmacológico pré-clínico (animais); T: Toxicológico

² Efeitos: HG: hipoglicemiante; HG (no): efeito hipoglicemiante não confirmado, /AIG: Inibição da Absorção Intestinal de Glicose; N: nutricional; Tx: tóxico

* Artigo de Revisão

NOME CIENTÍFICO	NOME POPULAR	PAÍS (REGIÃO)	PORTE USADA	TIPO DE ESTUDO ¹	EFEITO ²	AUTOR - ANO (REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA)*
<i>Anemarrhena asphodeloides</i>	-	China, Japão	rizomas	PC, FQ	HG	TAKAHASHI, 1985
<i>Asteracanthus longifolia</i>	-	Sri-Lanka	inteira	PC; C	HG	FERNANDO, 1989
<i>Azadirachta indica</i>	neen	Índia	folhas	PC	HG	CHATTOPADHYAY, 1993
<i>Bignonia turia</i>	-	Brasil	folhas			MEDEIROS, 1991
<i>Bambusa dendrocalamus</i>	-	Índia	folhas	PC	HG	*RAHMAN, 1989
<i>Barleria cristata</i>	"bansa"	Índia	planta inteira	PC	HG	*RAHMAN, 1989
<i>Bauhinia candicans</i>	-	Chile	folhas			*IVORRA, 1989
<i>Bauhinia forficata</i>	pata-de vaca unha-de-vaca casco-de-vaca pata-de vaca	Brasil	folhas	PC; FQ,B PC PC PC, C, T; C	HG - HG HG HG (no) HG (no)	JULIANI, 1942 COSTA, 1942 CARICATI-NETO, 1985 ALMEIDA, 1984 MODESTO-FILHO, 1990; RUSSO, 1990
<i>Bixa orellana</i>	"annatto", urucum	Jamaica, Brasil	sementes			MORRISON, 1985; *IVORRA, 1989
<i>Blighia sapida</i>	-	África ocidental	fruto			BEVER, 1980
<i>Brassica oleraceae</i>	"knol-khol"	Índia	bulbo	PC	HG	SIRINIVAS, 1993
<i>Brassica oleraceae var. botrytis</i>	couve-flor	México	inflorescência	PC	HG	ROMAN- RAMOS, 1995
<i>Bridelia ferruginea</i>	-	África	folhas	PC,C	HG	IWU, 1984

¹ Estudos: B: Botânico, FQ: Fitotóxico; C: Clínico (humanos); PC: farmacológico pré-clínico (animais); T: Toxicológico

² Efeitos: HG: hipoglicemiante; HG (no): efeito hipoglicemiante não confirmado, IAG: Inibição da Absorção Intestinal de Glicose; N: nutricional; Tx: tóxico

* Artigo de Revisão

NOME CIENTÍFICO	NOME POPULAR	PAÍS (REGIÃO)	PARTE USADA	TIPO DE ESTUDO ¹	EFEITO ²	AUTOR - ANO (REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA)*
<i>Bryonia alba</i>	-	-	-			*IVORRA, 1989
<i>Bumelia sartorum</i>	quixaba	Brasil	raiz; folhas	FQ, PC, C, T	HG	*IVORRA, 1989; MODESTO-FILHO, 1990
<i>Cacalia decomposita</i>	"matur"	México	raiz, caule	PC	HG	PÉREZ, 1984
<i>Caesalpinia bonducella</i> (<i>C. crispa</i>)		Índia	semente			RAO, 1994b
<i>Calamintha macrosperma</i>	"tabaquito"	México	raiz, caule	PC	HG	PÉREZ, 1984
<i>Calophyllum brasiliense</i>	jacaréuba vermelha	Brasil	casca	PC	HG (no)	RAMÓIA, 1977
<i>Camellia sinensis</i>	chá preto	Índia	folhas	PC	HG	GOMES.A, 1995
<i>Capsicum annuum</i>	-	regiões tropicais	frutos	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Cassia alata</i>	-	Índia	folhas	PC	HG	MORRISON, 1982; PLANICHAMI, 1988
<i>Cassia edulis</i>	-	Egito	folhas	PC	HG	EL-FIKY, 1996
<i>Catharanthus roseus</i>	"periwinkle", vinca-rosa	diversos	folhas	PC, C, T	HG, Tóxica	*BAILEY, 1989 MORRISON, 1982
<i>Cecropia obtusifolia</i>	"guarumo"	México	folhas	PC	HG	PÉREZ, 1984
<i>Centaurea aspera</i>	-	Espanha	parte aérea	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Centaurea cocubionensis</i>	-	Espanha	folhas e flores	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Chrysobalanus icaco</i>	abageru	Brasil	folhas	PC, C	HG	PRESTA, 1986
<i>Cluytia richardiana</i>	-	Arábia Saudita	planta inteira			*IVORRA, 1989

¹ Estudos: B: Botânico, FQ: Fitotônico; C: Clínico (humanos); PC: farmacológico pré-clínico (animais); T: Toxicológico

² Efeitos: HG: hipoglicemiante; HG (no): efeito hipoglicemiante não confirmado, I/A/G: Inibição da Absorção Intestinal de Glicose; N: nutricional; Tx: tóxico

* Artigo de Revisão

NOME CIENTÍFICO	NOME POPULAR	PAÍS (REGIÃO)	PARTE USADA	TIPO DE ESTUDO ¹	EFEITO ²	AUTOR - ANO (REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA)*
<i>Coccinia indica</i>	-	Índia	raízes, caule, folhas	PC	HG	BRAMACHARI, 1962; MINGOYA, 1967
<i>Coprinus comatus</i>	-	Europa	frutos	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Coralina rubens</i>	alga	-	inteira	FQ, PC	HG	GÜVEN, 1975
<i>Coriandrum sativum</i>	"coriander"	-	sementes	PC	HG	*BAILEY, 1989
<i>Coutarea latiflora</i>	"campanillo"	México	planta inteira			PÉREZ, 1984
<i>Cucurbita ficifolia</i>	abóbora	México	fruto	PC	HG	ROMAN-RAMOS, 1995
<i>Cucumis sativus</i>	pepino	México	fruto	PC	HG	ROMAN-RAMOS, 1995
<i>Cuminum cyminum</i>	cominho	México	semente	PC	HG	ROMAN-RAMOS, 1995
<i>Cuminum nigrum</i>	-	Paquistão, Ásia	sementes; fruto e semente	PC	HG	AKTHAR, 1985; *IVORRA, 1989
<i>Cyamopsis tetragonolobus</i>	-	Índia	fibra das sementes			*IVORRA, 1989
<i>Dioscorea batatas</i>	-	Japão	rizomas	FQ, PC	HG	*RAHMAN, 1989
<i>Dioscorea dumetorum</i>	-	Nigéria	tubérculos	PC; T	HG	*IVORRA, 1989
<i>Dioscorea japonica</i>	"sanyaku"	Japão	rizomas	FQ, PC	HG	HIKINO, 1986
<i>Dioscorea dumetorum</i>	-	África	tubérculos	FQ, PC	HG	IWU, 1990b,c
<i>Eriobotrya japonica</i>	-	Índia	folhas	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Eucaliptus globulus</i>	eucalipto	México	folhas	PC	HG	PÉREZ, 1984
<i>Eugenia edulis</i>	cambucá	Brasil	folhas	PC	HG	SIXEL, 1983

¹ Estudos: B: Botânico; FQ: Fitotônico; C: Clínico (humanos); PC: farmacológico pré-clínico (animais); T: Toxicológico

² Efeitos: HG: hipoglicemiante; HG (no): efeito hipoglicemiante não confirmado; IAG: Inibição da Absorção Intestinal de Glicose; N: nutricional; Tx: tóxico

* Artigo de Revisão

NOME CIENTÍFICO	NOME POPULAR	PAIS (REGIÃO)	PARTES USADAS	TIPO DE ESTUDO ¹	EFEITO ²	AUTOR - ANO/REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA)*
<i>Eugenia jambolana</i> (<i>E. cumini</i> , <i>Syzgium jambolanum</i>)	jambolão	Índia	sementes	PC	HG	BRAMACHARI, 1961
<i>Euphorbia prostrata</i>	-	Índia	parte aérea	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Eysenhardtia polystachya</i>	"cuatle"	México	planta inteira	PC	HG	PÉREZ, 1984
<i>Ficus bengalensis</i>	"banyan tree"	Índia	casca	PC, FQ	HG	*BAILEY, 1989
<i>Ficus religiosa</i>	-	Índia, África	raiz	PC	HG	BRAMACHARI, 1962 BEVER, 1980; *IVORRA, 1989
<i>Fumaria parvifolia</i>	-	Índia	parte aérea	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Galega officinalis</i>	"goat's rue"	Iugoslávia	parte aérea	PC	HG	PUNDARIKAKSHUDU, 1994
<i>Ganoderma lucidum</i>	-	China, Japão	fungo	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Gymnema sylvestre</i>	"gurma"	Índia	folhas	PC; C	HG	SHANMUGASUNDARAM, 1981 CHATOPADHYAY, 1993; *IVORRA, 1989
<i>Hamimada salicornica</i>	-	Arábia Saudita	folhas	PC, FQ	HG	AJABNOOR, 1984
<i>Hedyotis biflora</i>	-	Índia	planta inteira	PC, FQ	HG	*IVORRA, 1989
<i>Ipomoea pescaprae</i>	-	Índia	folhas	PC, FQ	HG	KHAN, 1994
<i>Juniperus communis</i>	"juniper berries"	Espanha	frutos	PC	HG	SÁNCHEZ DE MEDINA, 1994
<i>Lavandula stoechas</i>	-	Europa	folhas	PC	HG	*BAILEY, 1989
<i>Leucaena leucophala</i>	"koo-babul"	Índia	semente	PC PC, T	HG	SINGHAL, 1982; *IVORRA, 1989

¹ Estudos: B: Botânico, FQ: Fitotímico; C: Clínico (humanos); PC: farmacológico pré-clínico (animais); T: Toxicológico

² Efeitos: HG: hipoglicemiante; HG (no): efeito hipoglicemiante não confirmado, IA/G: Inibição da Absorção Intestinal de Glicose; N: nutricional; Tx: tóxico

* Artigo de Revisão

NOME CIENTÍFICO	NOME POPULAR	PAIS (REGIÃO)	PARTE USADA	TIPO DE ESTUDO ¹	EFEITO ²	AUTOR - ANO (REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA)*
<i>Loesselia mexicana</i>	"guachichil"	México	planta inteira			PÉREZ, 1984
<i>Luffa aegyptica</i>	-	Egito	sementes	PC	HG	EL-FIKY, 1986
<i>Lupinus albus</i>	-	Índia	sementes	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Lupinus termis</i>	"lupin"	Israel	-	PC, FQ	HG	SHANI, 1974; *BAILEY, 1989
<i>Lythrum salicaria</i>	"willowstrife"	Espanha	flor, talo, raiz	PC	HG	TORRES, 1980 *IVORRA, 1989
<i>Melia azadirachta</i>	-	Ásia, Oriente Médio	semente	PC	HG	*BAILEY, 1989
<i>Mormodica charantia</i>	"cerasee"	África Américas (Sul e Central); Sri-Lanka	fruto; fruto, semente sementes, toda fruto	PC; PC, C PC, FQ PC	HG	AKTHAR, 1981; DAY, 1990 ALI, 1993 KARUNANAYAKE, 1990; *IVORRA, 1989
<i>Mormodica foedica</i>	-	África	frutos	PC	HG	*BAILEY, 1989
<i>Musa sapientum</i>	banana	Índia	fruto verde	PC	HG	RAO, 1994a; BEVER, 1980
<i>Myrcia citrifolia</i>	pedra-hume-caá	Brasil	raiz	PC	HG	ARRUDA, 1978
<i>Myrcia sphaerocarpa</i>	pedra-hume-caá	Brasil	folhas	PC	HG; IAG	GRUNE, 1978
<i>Myrcia uniflora</i>	pedra-hume-caá	Brasil	folhas	C	HG (no)	RUSSO, 1986
<i>Myrtus communis</i>	-	Líbia	folhas	PC	HG	ELFELLAH, 1984
<i>Neurolepis lobata</i>	-	América Central	folhas	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Nigella saliva</i>	-	Kwait	folhas	PC	HG	*BAILEY, 1989

¹ Estudos: B: Botânico, FQ: Fitoterápico; C: Clínico (humanos); PC: farmacológico pré-clínico (animais); T: Toxicológico

² Efeitos: HG: hipoglicemiante; HG (no): efeito hipoglicemiante não confirmado, IAG: Inibição da Absorção Intestinal de Glicose; N: nutricional; Tx: tóxico

* Artigo de Revisão

NOME CIENTÍFICO	NOME POPULAR	PAÍS (REGIÃO)	PORTE USADA	TIPO DE ESTUDO ¹	EFEITO ²	AUTOR - ANO (REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA)*
<i>Opuntia streptacantha</i>	cacto "nopal"	México	cacto	PC	HG	IBÁÑEZ-CAMACHO, 1979 e 1983
<i>Oryza sativa</i> Lin.	arroz		casca da semente	PC, FQ	HG	HIKINO, 1988
<i>Panax ginseng</i>	ginseng	Japão China, Coreia; Finlândia	raízes	PC PC, FQ; C	HG	KIMURA, 1981 WAKI, 1982; SOTANIEMI, 1995
<i>Periandra mediterranea</i>	alcaçuz	Brasil	raízes e rizomas	PC	HG	OGA, 1980
<i>Phaseolus vulgaris</i>	"harriot bean"	diversos	vagem	PC	HG	*BAILEY, 1989
<i>Phyllanthus niruri</i>	quebra-pedra	Índia	folhas	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Pithecellobium multiflorum</i>	canaifstula	Brasil	casca do caule	PC	HG	SAMPAIO, 1974
<i>Plantago psidium</i>	-	México	mucilagem	C	HG	*IVORRA, 1989
<i>Polygonati rhizoma</i>	-	China	-	PC, FQ	HG	KATO, 1993
<i>Polygonatum officinale</i>	-	Japão	rizomas	PC	HG	KATO, 1994
<i>Poupartia birrea</i>	-	África	folhas	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Psidium guajava</i>	-	China; Japão	frutos; folhas	PC, C; PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Psittacanthus calycularis</i>	"mal de ojo"	México	folhas, flores			PÉREZ, 1984
<i>Pterocarpus marsupium</i>		Índia	casca	PC, FQ	HG	SHEEHAN, 1983; AHMAD, 1991

¹ Estudos: B: Botânico, FQ: Fitotímico; C: Clínico (humanos); PC: farmacológico pré-clínico (animais); T: Toxicológico

² Efeitos: HG: hipoglicemiante; HG (no): efeito hipoglicemiante não confirmado, IAIQ: Inibição da Absorção Intestinal de Glicose; N: nutricional, Tx: tóxico

* Artigo de Revisão

NOME CIENTÍFICO	NOME POPULAR	PAÍS (REGIÃO)	PORTE USADA	TIPO DE ESTUDO ¹	EFEITO ²	AUTOR - ANO (REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA)*
<i>Punica granatum</i>	romã	Brasil	casca do fruto	PC	HG	NOGUEIRA, 1984 e 1986
<i>Quercus infectoria</i>	-	Ásia	fruto	PC	HG	*BAILEY, 1989
<i>Rubus fruticosus</i>	-	Espanha	folhas	PC	HG	ALONSO, 1980
<i>Saccharum officinarum</i> Lin.	cana de açúcar	-	taló	PC, FQ	HG	TAKAHASHI, 1985
<i>Salacia macrocarpa</i>	-	Índia	raízes	PC, FQ	HG	VENKATESWARLU, 1993
<i>Salpientis arenarius</i>	"catarínita"	México	flores			PÉREZ, 1984
<i>Salvadora persica</i>	-	Oriente Médio	parte aérea	PC	HG	*BAILEY, 1989
<i>Salvia frutescens</i>	-	Chipre	folhas	PC	HG	PERFUMI, 1991
<i>Salvia lavandulifolia</i>	-	Espanha	parte aérea	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Spinacea oleracea</i>	espinafre	México	folhas	PC	HG	ROMAN-RAMOS, 1995
<i>Stryphnodendrum barbatimão</i>	barbatimão	Brasil	casca	-	HG	MINGOIA, 1967
<i>Swerthia chirayita</i>	-	Himalaia	planta inteira	PC, FQ	HG	BAJPAI, 1991
<i>Syzgium cumini</i>	jambolão	Brasil	folhas	PC	HG	TEIXEIRA, 1989
<i>Syzgium jambolana</i>	-	Ásia e Europa	fruto	PC	HG	*BAILEY, 1989
<i>Tecoma stans</i>	"lúvia de oro, trompeta"	México	planta inteira, caule	PC	HG	PÉREZ, 1984; *IVORRA, 1989
<i>Tephrosia purpurea</i>	-	Índia	semente	PC	HG	*IVORRA, 1989
<i>Teucrium oliverianum</i>	-	Arábia Saudita	parte aérea	PC, T	HG	AJABNOOR, 1985
<i>Teucrium polium</i>	-	Mediterrâneo	parte aérea	PC, FQ	HG	GHARABEH, 1988

¹ Estudos: B: Botânico, FQ: Fitotônico; C: Clínico (humanos); PC: farmacológico pré-clínico (animais); T: Toxicológico

² Efeitos: HG: hipoglicemiante; HG (no): efeito hipoglicemiante não confirmado, IAG: Inibição da Absorção Intestinal de Glicose; N: nutricional; Tx: tóxico

* Artigo de Revisão

NOME CIENTÍFICO	NOME POPULAR	PAÍS (REGIÃO)	PARTE USADA	TIPO DE ESTUDO ¹	EFEITO ²	AUTOR - ANO (REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA)*
<i>Tillandsia usneoides</i>	-	Estados Unidos	planta inteira	PC	HG	*VORRA, 1989
<i>Tinospora crispa</i>	-	Malásia	caule	PC	HG	NOOR, 1989A
<i>Tribang shila</i>	-		folhas	PC	HG	*RAHMAN, 1989
<i>Trigonella foenum graecum</i>	"fenugreek"	Israel; Bangladesh	sementes	PC, FQ; PC	HG	SHANI, 1974; ALI, 1995
<i>Turnera diffusa</i>	"damiana"	México	planta inteira, folhas			PÉREZ, 1984
<i>Vaccinium myrtillus</i>	"bilberry"	Espanha	folhas	PC	HG	ALONSO, 1980
<i>Valeriana edulis</i> ssp. <i>procera</i>	"hierba del gato"	México	raiz	PC	HG	PÉREZ, 1984
<i>Valeriana mexicana</i>	"hierba del gato"	México	raiz	PC	HG	PÉREZ, 1984
<i>Valeriana officinalis</i>	"valeriana"	México	raiz	PC	HG	PÉREZ, 1984
<i>Verbesina crocata</i>	"capitaneja"	México	folhas, flores	PC	HG	PÉREZ, 1984
<i>Verbesina persicifolia</i>	"huichin"	México	folhas, flores	PC	HG	PÉREZ, 1984
<i>Xanthium strumarium</i>	-	diversos	sementes	PC	HG	KUPIECKI, 1974
<i>Zea mays</i>	milho	diversos	estilete	PC, FQ	HG, N	*BAILEY, 1989
<i>Zinziber officinale</i>	"ginger"	diversos	rizomas	PC	HG	MASCOLO, 1989
<i>Zizyphus sativa</i> (<i>Z. vulgaris</i>)	-			PC, T	HG	ANAND, 1989

¹ Estudos: B: Botânico; C: Clínico (humanos); PC: farmacológico pré-clínico (animais); T: Toxicológico

² Efeitos: HG: hipoglicemiante; HG (no): efeito hipoglicemiante não confirmado, IALG: Inibição da Absorção Intestinal de Glicose; N: nutricional; Tx: tóxico

* Artigo de Revisão

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKERELE, O. Um rumo para a medicina tradicional. Saúde do Mundo, [S.l.], p. 3-4, jun. 1983.
- AKHTAR, M.S. et al. Effect of momordica charantia on blood glucose level of normal and alloxan-diabetic rabbits. Planta Medica, [S.l.], v. 42, n. 3, p. 205-212, 1981.
- _____. Who guidelines for the assesment of herbal medicines. Fitoterapia, [S.l.], v. 43, n. 2, p. 99-110, 1992.
- ALBUQUERQUE, Roberto Cavalcanti de. A decisão : teoria, análise, processo. Rio de Janeiro : Escola Superior de Guerra, Departamento de Estudos, 1993. Mimeogr.
- ALCÂNTARA, Hermes Rodrigues de. Toxicologia clínica e forense. 2. ed. São Paulo : Andrei, 1985.
- ALI, L. et al. Characterization of hypoglycemic effects of Trigonella foenum graecum seed. Planta Medica, [S.l.], v. 61, p. 358-360, 1995.
- _____. Studies on hypoglycemic effects of fruit pulp, seed and whole plant of Momordica charantia. Planta Medica, [S.l.], v. 59, p. 408-412, 1993.
- AL-KHAZRAJI, S.M. et al. Hypoglycaemic effect of artemisia herba alba. I : effect of different parts and influence of the solvent on hypoglycaemic activity. J.Ethnopharmacol, [S.l.], n. 40, p. 163-166, 1993.
- ALLAM, M., STOCKLEY, I. H. Interaction between curry ingredient (karela) and drug (chorpropamide). Lancet, [S. l.], p. 607, Mar. 1979.
- ALMEIDA, Eduardo Luiz Vieira de. Medicina hospitalar - medicina extra-hospitalar : duas medicinas? Rio de Janeiro, 1988. 233 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Social) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1988.
- ALMEIDA, R. N. de, AGRA, M. de F. Levantamento bibliográfico da flora medicinal de uso no tratamento da diabetes e alguns resultados experimentais. R.Bras.Farm., [S. l.], v. 67, n. 4, p. 105-110, 1986.
- AMÂNCIO FILHO, Antenor. Sobre o risco necessário de apostar no futuro. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 505-507, out./dez., 1994.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical practice recommendation. Diabetes care, [S.l.], v. 19, p. 1-31, Jan. 1996. Suppl. 1.
- AMPOFO, O. Plantas que curam. Saúde Mundo, Genebra, p. 26-30, nov. 1977.
- ANJOS, F.B.R. et al. Estudo do extrato hidroalcoólico (EHA) das folhas de bauhinia monandra (Kurz) sobre a glicemia de ratos diabéticos. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA EXPERIMENTAL, 9., 1994, Caxambu. Resumos ... Caxambu, 1994, p. 207.
- ANUÁRIO Estatístico do Brasil, 1991. Brasília, DF : IBGE, 1991.

- ARAÚJO, R. C. Estudos toxicológicos das drogas : efeitos anatomopatológicos. In: SILVA, Penildon. Farmacologia. 4. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1994. Cap. 21, p. 142-167.
- ARDUÍNO, F., SOARES, M. L. N. G. Ação hipoglicemiante do *Anacardium occidentale* L. (Cajueiro) em indivíduos normais. *Brasil Médico*, [S.l.], n. 31-32, p. 15-18, 1951.
- AROUCA, Sérgio. Epidemia para todos. *O Globo*, Rio de Janeiro, 3 maio, 1990. Saúde no Brasil, p. 2, c. 1, 2 e 3.
- ARRUDA, Ângela. Ecologia e desenvolvimento: representações de especialistas em formação. In: SPINK, Mary Jane (Org.). O conhecimento no cotidiano : as representações sociais na perspectiva da psicologia social. São Paulo : Brasiliense, 1993. Pt. 2: Relatos de pesquisa, Cap. 4, p. 234-265.
- _____. Representações sociais : emergência e conflito na psicologia social. In: BAPTISTA, Luís Antonio dos S. (Org.). Anuário do Laboratório de Subjetividade e Política. Niterói : UFF, Departamento de Psicologia, 1992. Cap. 4, p. 115-131.
- ASSOCIAÇÃO LATINO-AMERICANA DE DIABETES - ALAD. Consenso sobre prevenção, controle e tratamento do diabetes mellitus não-insulinodependente. [S.l.], 1995.
- ATIQUE, A., IQBAL, M., GHOUSE, A.K.M. Use of *Annona squamosa* and *Piper nigrum* against diabetes. *Fitoterapia*, v. 56, n. 3, p. 190-192, 1985.
- ATTISSO, Michel A. Phytopharmacology and phytoterapy. In: BANNERMAN, Robert H., BURTON, John , WEN-CHIEH, Ch'en. Tradicional medicine and health care coverage : a reader for health administrators and practitioners. Geneva : World Health Organization, 1983. Cap.19, p. 194-206.
- AYNSLEY-GREEN, A. et al. Diabetologia, [S.l.], n. 9, p. 274-281, 1973.
- AYRES, José Ricardo de Carvalho Mesquita. Epidemiologia e emancipação. São Paulo : Hucitec ; Rio de Janeiro : ABRASCO, 1995.
- BALBACH, Alfons. A flora nacional na medicina doméstica. 4. ed. São Paulo : Ed. A Edificação do Lar, [S.d.].
- BALFOUR, J. A., MCTAVISH, D. Acarbose : an repdate of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Dings*, [S.l.], v. 46, n. 6, p 1025-1054, 1993.
- BALMÉ, François. Plantas medicinais. São Paulo : Hemus, 1982.
- BANNERMAN, R. H. La medicina tradicional en la moderna atención de salud. *Foro Mundial de la Salud*, Genebra, v. 3, n. 1, p. 8-28, 1982.
- BANTLE, J. P. Tratamento dietético do diabetes mellitus. *Clin. Med. America do Norte*, [S.l.], v. 6, p. 1335-1354, 1988.
- BARDIN, L. Análise de conteúdo. Lisboa : Telles da Silva, 1979.
- BARREIRO, Eliezar J. et al. Utilização de sintons naturais na preparação de compostos biologicamente ativos : I prostanóides. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, [S.l.], v. 53, n. 1, p. 61-63, 1981.
- BATISTA FILHO, Malaquias. Saúde e nutrição. In: ROUQUAYROL, Maria Zélia. Epidemiologia & saúde. 3. ed. Rio de Janeiro : MEDSI, 1988. Cap. 15, p. 421-437.
- BATISTIC, M. A. et al. Verificação da qualidade e identidade de chás medicinais. *R. Inst. Adolfo Lutz*, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 45-49, 1989.

- BECKER, Howard S. Métodos de pesquisa em Ciências Sociais. 2. ed. São Paulo : Hucitec, 1994.
- BERGAMASCO, Márcia et al. A química de *Zanthoxylum* : uma contribuição ao estudo de plantas medicinais. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 11., 1990, João Pessoa. Livro de Resumos ... João Pessoa : Universidade Federal da Paraíba, 1990, p. 506.
- BÉRIA, Jorge Umberto. Consumo de medicamentos. In : VICTORA, Cesar G. et al. Epidemiologia da desigualdade : um estudo longitudinal de 6.000 crianças brasileiras. 2. ed. São Paulo : Hucitec, 1989. Cap. 11, p. 137-147.
- BERKOVITZ, B. A., KATZUNG, B. G. Avaliações básica e clínica dos novos medicamentos. In : FARMACOLOGIA básica e clínica. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1994. Cap. 5, p. 46-52.
- BERLINGUER, Giovanni. Medicina e política. 3. ed. São Paulo : Hucitec, 1987.
- BERMUDEZ, Jorge Antonio Zepeda. Saúde e indústria farmacêutica no Brasil : rumos e desafios. In: CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE, 9., 1992, Brasília, DF. V. 1, p. 17-23.
- BEVILÁQUA, Deborah Forell. Uso popular de medicamentos de origem vegetal em lactentes. R. da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 21-42, 1985.
- BETTOLO, G. B. Marini. Chinese experience regarding the use of plants in traditional medicine and popular medicine. Fitoterapia, [S.l.], v. 2, p. 51-63, 1981.
- _____. La función de la plantas en la medicina. Foro Mundial de la Salud, Ginebra, v. 3, n. 1, p. 19-21, 1980.
- BEVER, B.O. Oral hypoglycaemic plants in west Africa. J. Ethnopharmacol., [S.l.], n. 2, p. 119-127, 1980.
- BIANCHI, N. R. et al. Ensaio toxicológico e screening fitoquímico de algumas espécies do gênero *Baccharis* L. (asteraceae). R. Bras. Farm., [S.l.], v. 74, n. 3, p. 79-80, 1993.
- BIAZZI, Eliza S. Saúde pelas plantas. 8. ed. Tatuí : Casa Publicadora Brasileira, 1995.
- BOLETÍN de medicamentos esenciales, Ginebra, n. 13, p. 4, 1992.
- BOLTANSKI, Luc. As classes sociais e o corpo. 3. ed. Rio de Janeiro : Graal, 1989.
- BOMPARD, Pierre. Los grandes remedios vegetales. Buenos Aires : Caymi, 1964.
- BONATI, A. Problems relating to the preparation and use of extracts from medicinal plants. Fitoterapia, [S.l.], v. 1, p. 5-12, 1980.
- BOSI, Maria Lúcia M. Cidadania, participação popular e saúde na visão dos profissionais do setor : um estudo de caso na rede pública de serviços. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.10, n. 4, p. 446-456, out./dez., 1994.
- BRAGANÇA, L.A.R. de. Plantas úteis no diabetes mellitus : estudo do efeito hipoglicemiante da carqueja (*Baccharis genistelloides*). Rio de Janeiro, 1995. 95 p. Dissertação (Mestrado em Endocrinologia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1995.
- BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil. Niterói : Imprensa Oficial, 1988.
- BRASIL. Ministério da Criança. Estatuto da criança e do adolescente. Brasília, DF, 1991.
- _____. Ministério da Saúde. Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil : código

- farmacêutico brasileiro, oficializado pelo Governo Federal pelo Decreto n. 45.502, de 27 de fevereiro de 1959. 2. ed. São Paulo : Graf. Siqueira, 1959.
- _____. _____. Momento terapêutico CEME 89/90 : relação nacional dos medicamentos essenciais (RENAME) e relação de medicamentos básicos. 2. ed. rev. Brasília, DF, 1989.
- _____. _____. Portaria n. 123, de 19 de outubro de 1994.
- _____. _____. Utilização de plantas medicinais pela população das áreas de unidades elementares da Fundação SESP. Rio de Janeiro : Fundação Serviços de Saúde Pública, 1988. (Série Estudos e Pesquisas, v. 1).
- BRASIL não usa seus remédios. *Jornal do Brasil*, Rio de Janeiro, 25 out. 1987. p. 18, c. 1 e 2.
- BRICKS, Lucia Ferro. Medicamentos utilizados em crianças para tratamento do resfriado comum : riscos vs. benefícios. *Pediatria*, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 73-78, abr./jun., 1995.
- CALLE-PASCUAL, A. L., YUSTE, et al. Efectos del acarbose sobre el índice glucémico de diferentes alimentos. *Avances en diabetología*, [S.l.], v. 5, p. 127-134, 1992.
- CAMARGO, Maria Thereza Lemos de Arruda. Medicina popular : aspectos metodológicos para pesquisa, garrafada : objeto de pesquisa, componentes medicinas de origem vegetal, animal e mineral. São Paulo : Almed, 1985.
- CAMPOS, José Américo de et al. Prescrição de medicamentos por balconistas de 72 farmácias de Belo Horizonte/MG em maio de 1983 : risco de acidentes. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 59, n. 3, p. 307-312, set. 1985.
- CAPRA, Fritjof. O ponto de mutação. São Paulo : Cultrix, 1986.
- CARNEIRO, Henrique. Filtros, mezinhas e triacas : as drogas no mundo moderno. São Paulo : Xamã, 1994.
- CARRARA, Douglas. Saúde e educação popular : medicina popular : uma experiência em Magé (RJ). *Médico Moderno*, Rio de Janeiro, v. 4, n. 3, p. 74-79, abr. 1985.
- CHADHA, Y., SINGH, G. Information on medicinal plants. In : WIJESEKERA, R. O. B. (Ed.) *The medicinal plants industry*. Boca Raton : CRC Press, 1991. Cap. 16. p. 237-248.
- CHÁ de confrei pode matar. *Jornal do Brasil*, Rio de Janeiro, 18 out. 1992. Saúde e Medicina, p. 2, c. 2, 3 e 4.
- CHAUÍ, Marilena de Sousa. Cultura e democracia : o discurso competente e outras falas. 5. ed. São Paulo : Cortez, 1990.
- CHEN, Paul C. Y. Es posible adiestrar a los agentes de atención primaria de salud en uso de hierbas. *Foro Mundial de la Salud*, Genebra, v. 3, n. 1, p. 15, 1982.
- CHIASSON, J. L. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, [S.l.], v. 121, n. 12, p. 928-935, 1994.
- CLARK, Oscar. Remédios : fatores de civilização. Rio de Janeiro : Canton & Reile, 1938.
- CLARO, Lenita B. Lorena. Hanseníase : representações sobre a doença. Rio de Janeiro : FIOCRUZ, 1995.
- COIMBRA, Raul. Notas de Fitoterapia : catálogo dos dados principais sobre plantas utilizadas em medicina e farmácia. Rio de Janeiro : L. C. S. A., 1958.

- CONFERENCIA NACIONAL DOS BISPOS DO BRASIL, 1994, São Paulo. Eras Tu, Senhor? : texto-base (Campanha da Fraternidade -1995 : a fraternidade e os excluídos). São Paulo : Salesiana Dom Bosco, 1994.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (Brasil). Resolução 01/88. In: DIÁRIO Oficial [da] República Federativa do Brasil, p. 10713-10718, 14 jun. 1988.
- CORDEIRO, Hésio Albuquerque. A política de medicamentos. In : GUIMARÃES, Reinaldo (Org.). Saúde e medicina no Brasil : contribuição para um debate. Rio de Janeiro : Graal, 1978. Pt. 4, p. 253-280.
- CORR A, M. P. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Rio de Janeiro : Ministério da Agricultura, 1984.
- COSTA, Jurandir Freire. A consciência da doença enquanto consciência do sintoma : a doença dos nervos e a identidade psicológica. Cadernos do IMS, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 4-44, mar./abr., 1987.
- _____. Ordem médica e norma familiar. Rio de Janeiro : Graal, 1983.
- COSTA, O. de A. Ação hipoglicemiante das sementes de café cru. R. Bras. Farm., [S.l.], n.5/6, p. 107-112, 1974.
- _____. Plantas hipoglicemiantes brasileiras. Leandra. [S.l.], n. 6, p. 95-106, 1975.
- A CRIANÇA e o adolescente no Brasil. SBP Atualidades, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 7-8, abr./maio 1995.
- CRISTINI, B. J. C. Sobre a origem da palavra droga. Anais de Farmácia e Química de São Paulo, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 95-100, 1977.
- CUNHA, João Paulo Pinto da, MACHADO, José Ângelo, BRANT, Maria José Grillo Caldeira. Niterói : números de uma história secular. Espaço para a Saúde, Curitiba, v. 3, n. 3, p. 25-29, maio 1994.
- DADOUN, Henri Aaron. Plantas medicinais e saúde na França. R. de Farm. e Bioquímica, Belo Horizonte, v. 5, n. 2, p. 85-94, 1983.
- DA SILVA, G. A., AKISUT, G., OGA, S. Ensaio farmacológico de ação hipoglicemiante dos extratos fluidos de *Cyssus sisyoides* (insulina). 1995. Comunicação pessoal.
- DAVIDSON, M. B. Horm. Metab. Res., [S.l.], n. 3, p. 243-247, 1971.
- DAY, C. et al. Hypoglycaemic effect of momordica charantia extracts. Planta Medica [S.l.], v. 56, n. 5, p. 426-429, 1990.
- DELUCIA, Roberto. Farmacologia integrada. Rio de Janeiro : Atheneu, 1988. Cap. 3. Conceitos gerais, p. 15-18.
- DREIFFUSS, René. A nova ordem transnacional. Carta : falas, reflexões, memórias. Brasília, DF, n. 1, p. 119-126, 1991.
- DUNN, C. J., PETERS, D. H. Metformina : a review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Drugs, [S.l.], v. 49, n. 5, p. 721-749, 1995.
- EL-SHABRAWY, O. A., NADA, S. A. Biological evaluation of multicomponent tea used as hypoglycemic in rats. Fitoterapia, [S.l.], v. 67, n. 2, p. 99-102, 1996.

- ELISABETSKY, E. Pesquisas em plantas medicinais. *Ciência e Cultura*, São Paulo, v. 39, n. 8, p. 697-702, ago. 1987.
- ESTRUTURA gerencial e organizacional do programa de pesquisa sobre plantas medicinais. Brasília, DF : Central de Medicamentos, 1986. Mimeogr.
- FARNSWORTH, N.R. Une base donnés informatisée pour les plantes médicinales. *For. Mond. Santé*, [S.l.], v. 5, p. 417-420, 1984.
- _____. La médecine moderne et les plantes : rencontre de la science et lasagesse populaire. *For. Mond. Santé*, [S.l.], v. 6, p. 89-94, 1985.
- _____. Um tesouro de ervas. *Saúde do Mundo*, Genebra, p. 16-17, 1983.
- FERNANDES, Florestan. Brasília, DF : INEP, 1991. (Memória Vida da Educação Brasileira, 1).
- FERNANDES, Malu. Ervas substituem os remédios caros. *Jornal do Brasil*, Rio de Janeiro, 15 ago. 1993. Cidade, p. 26, c. 1-6.
- FERNER, R. E. Medicacões hipoglicemiantes orais. *Clin. Med. America do Norte*, [S.l.], v. 6, p. 1381-1394, 1988.
- FERRARI, Branca T. O “verde” na Medicina. *R. Bras. de Clínica e Terapêutica*, São Paulo, v. 16, n. 8, p. 197-201, set. 1987.
- FERREIRA, Aurélio Buarque de Holanda. *Novo dicionário da língua portuguesa*. Rio de Janeiro : Nova Fronteira, 1975.
- FERREIRA, E. I. Como nascem e se desenvolvem os novos medicamentos. In: SILVA, Penildon. *Farmacologia*. 4. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1994. Cap. 25, p. 189-197.
- FILHA, D. M. B. et al. A influência das fibras da dieta na prevenção e tratamento do diabetes mellitus. *Org. Bras. Med.*, [S.l.], v. 63, n. 3, p. 391-393, 1989.
- FONTELES, Manasses Claudino. Interação medicamentosa. In: MORAES, Irany Novah, et al. *O mal da saúde no Brasil*. São Paulo : Maitiry, 1995. Cap. 15, p. 75.
- FONT QUER, PIO. *Diccionario de botánica*. 1. ed. Barcelona : Editorial Labor, 1979.
- _____. *Plantas medicinales : el dioscórides renovado*. Madrid : Editorial Labor, 1962.
- FOUCALT, Michel. *O nascimento da clínica*. Tradução de Roberto Machado. 2. ed. Rio de Janeiro : Forense-Universitária, 1980.
- FREIRE, Paulo. *Pedagogia do oprimido*. 17. ed. Rio de Janeiro : Paz e Terra, 1987.
- GASTAL, Maria de Lourdes. *Estudos sociais e naturais*. 44. ed. São Paulo : FTD, 1970.
- GOELDI, E. A. Alexandre Rodrigues Ferreira. Brasília, DF : Ed. Univ. de Brasília, 1982.
- GOLDMANN, Lucien. *Ciências Humanas e Filosofia*. 8. ed. São Paulo : Difusão Européia do Livro, 1980.
- GOLDWATER, Carmel. *Tradicional medicine in Latin America*. In: BANNERMAN, Robert H., BURTON, John, WNEHIEH, Ch'en. *Traditional medicine and health care coverage : a reader for health adminsitators and practitioners*. [s.n.t.]

- GOMES, A. et al. Anti-hyperglycemic affect of black tea (*Camellia sinensis*) in rat. *J. Ethnopharm.* [S.l.], v. 45, p. 223-226, 1995.
- GOMES, Daisy Leslie Steagall, ROMANHOLI, Luiza Márcia, SOUZA, Maria Tereza Garcia de. A Fitoterapia e a Homeopatia como práticas médicas alternativas. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, DF, v. 34, n. 3/4, p. 329-345, jul./dez., 1985.
- GOMES, Olga Maria Bastos. Uso de medicamentos na adolescência. In: GARCIA, Pedro Celiny Ramos. *Curso Nestlé de atualização em Pediatria (50º)*. Rio de Janeiro : Sociedade Brasileira de Pediatria, 1993. Cap. 8, p. 131.
- GONÇALVES, Ricardo Bruno Mendes. Contribuição à discussão sobre as relações entre teoria, objeto e método em Epidemiologia. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE EPIDEMIOLOGIA, 1., 1990, Campinas. *Anais ... Rio de Janeiro : ABRASCO*, 1991. V. 1, p. 346-361.
- GONTIJO, Cícero Ivan Ferreira, et al. Sistema de patentes. Carta: falas, reflexões, memórias. Brasília, DF, n. 10, p. 127-145, 1994.
- GOTTLIEB, O. Problemas relacionados com o isolamento e caracterização química dos princípios ativos das plantas medicinais brasileiras. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 15-22, 1988. Supl. 1.
- _____, SALATINO, A. Função e evolução de óleos essenciais e de suas estruturas secretoras. *Ciência e Cultura*, [S.l.], v. 39, n. 8, p. 707-716, 1987.
- GRODSKY, G. M. et al. Diabetes. [S.l.], v. 31. n. 1, p. 445-453, 1982. Suppl.
- GROF, Stanislav. Além do cérebro : nascimento, morte e transcendência em psicoterapia. São Paulo : McGraw-Hill, 1987.
- HERTWIG, I. F. von. Plantas aromáticas e medicinais. São Paulo : Ícone, 1986. (Coleção Brasil Agrícola).
- HERZLICH, Claudine. A problemática da representação social e sua utilidade no campo da doença. *PHYSIS - Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 23-36, 1991.
- HISTÓRIA da ciência : plantas medicinais. *Boletim de Farmacologia Clínica e Terapêutica*, Rio de Janeiro, ano 1, n. 4, p. 8, 1985.
- HORTON, E. S. Exercícios e diabetes mellitus. *Clin. Med. América do Norte*, [S.l.], v. 6, p. 1355-1380, 1988.
- IVORRA, M. D. et al. A review of natural products and plants a pontential antidiabetic drugs. *J. Ethnopharmacol.*, [S.l.], n. 27, p. 243-275, 1989.
- JAPIASSU, Hilton. Interdisciplinaridade e patologia do saber. Rio de Janeiro : Imago, 1976.
- JACCOUD, R. J. de S. Jurubeba. *R. Bras. Farm.*, [S.l.], p. 121-131, jul./dez. 1982.
- KARAWYA, M. S. et al. Dyphenylamine, an antihyperglycemic agent from onion and tea. *J. Nat. Products*, [S.l.], v. 47, n. 5, p. 775-780, 1984.
- KARUNANAYAKE, E. H. et al. Effect of momordica charantia fruit juice on streptozotocin-induced diabetes in rats. *J. Ethnopharmacol.* [S.l.], v. 30, p. 199-204, 1990.
- KATO, A., MIURA, T. Hypoglycemic action of the rhizomes of *Polygonatum officinale* in normal and diabetic rats. *Planta Medica*, [S.l.], v. 60, p. 201-203, 1994.

- KHAN, C. R., SHECHTER, Y. Insulina, drogas hipoglicemiantes orais e a farmacologia do pâncreas endócrino. In: GOODMAN, Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 8. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1991. Cap. 61, p. 973-994.
- KHANA, P. et al. Hypoglycemic activity of polypeptide-p from a plant source. J. Nat. Products, [S.l.], v. 44, n. 6, p. 648-655, 1981.
- KINSLEY, B. T., WEIR, G. C. O uso dos agentes hipoglicemiantes orais. Arq. Bras. de Endocrinologia e Metabolina, [S.l.], v. 38, n. 2, p. 62-68, 1994.
- KLEIN, H. Chronic complications of diabetes mellitus. In: DIABETES mellitus. Índia-nópolis : Lilly Resarch Laboratories, 1988. p. 277-308.
- KONDER, Leandro. O direito à informação. O Globo, Rio de Janeiro, 29 ago. 1992, p. 6, c 1, 2 e 3.
- KOPELMAN, Benjamin Israel. Medicamentos e bulas. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 70, n. 1, p. 62-63, jan./fev. 1994.
- KOROLKOVAS, A., HARAGUCHI, T. Fontes antigas e modernas de medicamentos. Anais de Farmácia e Química de São Paulo, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 247-258, 1978.
- KURUP, P. N. V. A ciência da vida. A Saúde do Mundo, Genebra, p. 12-15, nov. 1977.
- LANTUM, Dan N. La medicina tradicional deve formar parte del sistema de atención de salud. Foro Mundial de la Salud, Genebra, v. 3, n. 1, p. 17-19, 1982.
- LEFÈVRE, Fernando A. Função simbólica dos medicamentos. R. de Saúde Pública, São Paulo, v. 17, p. 500-3, 1983.
- _____. A representação social do medicamento : a saúde é oferecida em holocausto ao consumo. Tema, Rio de Janeiro, v. 11, n. 13, p. 9, out., 1993.
- LEONCIO, M.P. et al. Estudo da ação hipoglicemiante do extrato hidroalcoólico da *Bowditchia virgillioides*, Kunth (EHA) em ratos. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA EXPERIMENTAL, 9., 1994, Caxambu. Resumos ... Caxambu, 1994. p. 208.
- LEWIS, W. H. ; ELVIN-LEWIS, M. P. F. 1977. Medical Botany : plant's affecting man's health. J. Wiley & Sons, 1977.
- LITCHFIELD, J. T., WILCOXON, F. J. Pharm. Exper. Therap., [S.l.], n. 96, p. 99-113, 1949 apud TWAIS, 1988.
- LOYOLA, Maria Andréa. Uma medicina de classe média : idéias preliminares sobre a clientela da Homeopatia. Cadernos do IMS, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 45-72, mar./abr., 1987.
- _____. Medicina popular. In: GUIMARÃES, Reinaldo (Org.). Saúde e medicina no Brasil : contribuição para um debate. Rio de Janeiro : Graal, 1978. Unidade II, p. 225-237.
- LUZ, Madel Therezinha. As conferências nacionais de saúde e as políticas de saúde da década de 80. In: GUIMARÃES, Reinaldo, TAVARES, Ricardo, A. W. (Org.). Saúde e sociedade no Brasil : anos 80. Rio de Janeiro : Relume Dumará, 1994. p. 132-152.
- _____. Natural, racional, social : razão médica e racionalidade científica moderna. Rio de Janeiro : Campus, 1988.

- LOZOYA, Xavier. O equilíbrio entre o homem e a natureza. Saúde do Mundo, Genebra, p. 8-11, nov. 1977.
- _____. A escola do futuro é o passado. Saúde do Mundo, Genebra, p. 5-7, jun. 1983.
- MC DONALD, A. D., WISLICKI, 1938 apud ARDUINO, F., SOARES, M. L. N. G. Ação hipoglicemiante do *Anacardium occidentale* L. (cajeiro) em indivíduos normais. Brasil Médico, [S.l.], n. 31-32, p. 15-18, 1951.
- MAGISTRETTI, M. J. Remarks on the pharmacological examination of plant extracts. Fitoterapia, [S.l.], n. 1, p. 67-79, 1980.
- MAHLER, H. O bastão de Esculápio. Saúde Mundo, Genebra, p. 3, nov. 1977.
- MANCINI, Bruno. Plantas medicinais : a realidade. Rancine, São Paulo, v. 5, n. 27, p. 6-7, jun./jul., 1995.
- MARINS, Vania M. R. V. et al. Perfil antropométrico de crianças de 0 a 5 anos do Município de Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 246-253. abr./jun. 1995.
- MARQUES, Fabrício. Fitoterápicos têm efeitos perigosos : portaria vai obrigar indústrias a descrever contra-indicações de “remédios naturais”. Jornal do Brasil, Rio de Janeiro, 5 set. 1995. Ciência, p. 6, c 3-6.
- MARQUES, L. C., BORIO, E. B. L. A survey on conditions of phytotherapeutic production in Curitiba (State of Paraná, Brazil). In: SIMPÓSIO BRASIL-CHINA DE QUÍMICA E FARMACOLOGIA DE PRODUTOS NATURAIS, 1989, Rio de Janeiro. Programa e resumos ... Rio de Janeiro, 1989. p.157.
- MARQUES, L. C. et al. Avaliação da qualidade de drogas vegetais no Paraná. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 11., SIMPÓSIO NACIONAL DE FARMACOLOGIA E QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS, 3., 1990, João Pessoa. Livro de resumos ... João Pessoa : Universidade Federal da Paraíba, 1990. p. 7-10.
- MARTINS, J. E. C. Plantas medicinais de uso na Amazônia. Belém : CEJUP, 1989.
- MATOS, A. Aproveitamento de plantas medicinais da região nordeste. R. Bras. de Farm., [S.l.], p. 132-140, 1982.
- MEDICAMENTOS II: 1.200% Acima da inflação. Súmula, Rio de Janeiro, v. 9, n. 47, p. 6, [s.d.].
- MEIRELES, Cecília. Obra poética. 3. ed. Rio de Janeiro : Nova Aguilar, 1983. 77 p.
- MEMÓRIA do Encontro sobre Plantas Medicinais. Brasília, DF : Ministério da Previdência e Assistência Social, 1982.
- METALES tóxicos em preparados de hierbas medicinales. Bol. of Sanit. Panam., [S.l.], v. 92, n. 4, p. 362, 1982.
- MINAYO, Maria Cecília de S. O desafio do conhecimento : pesquisa qualitativa em saúde. 3. ed. São Paulo : Hucitec ; Rio de Janeiro : ABRASCO, 1994.
- _____. ASSIS, Simone G. Saúde e violência na infância e na adolescência. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 70, n. 5, p. 263-266, set./out. 1994.
- _____. SANCHES, Odécio. Qualitativo-quantitativo : oposição ou complementaridade? Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 9, n. 3, p. 239-262, jul./set., 1993.

- MODESTO FILHO, J. Estudos a curto e a médio prazo da atividade hipoglicemiante da *Brumelia sartorum* Mart. (Quixaba) em diabéticos não-insulinodependentes. In: RELATÓRIO do Departamento de Medicina Interna, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, 1989, Mimeogr.
- _____. et al. Avaliação pré-clínica e clínica da atividade hipoglicemiante de *Bauhinia forficata* L. (pata-de-vaca). In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. 1988, São Paulo : Escola Paulista de Medicina, 1988. p. 47.
- MOORADIAN, A. D. Drug therapy of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Drugs*, [S.l.], v. 51, n. 6, p. 931-941, 1966.
- MORRISON, E. Y. A., WEST, M. A preliminary study of the effects of some Indian medicinal plants on blood sugar levels in the dog. *West Indian Medical Journal*, [S.l.], n. 31, p. 194-197, 1982.
- MOSCOVICI, Serge. A representação social da Psicanálise. Rio de Janeiro : Zahar, 1978.
- _____. Sociedade contra natureza. Petrópolis : Vozes, 1975.
- MOTHES, K. et al. *Naturwissenschaften*, v. 52, n. 431, 1965 apud ROBINSON, T. Metabolism and function of alkaloid plants. *Science*, [S.l.], n. 184, p. 430-435, 1974.
- MURATORI, M., D'ÁVILA, J. L. S. Considerações gerais na avaliação de drogas (1a parte). *Folha Médica*, [S.l.], v. 90, n. 5, p. 305-308, 1985.
- NAIK, S.R. et al. Probable mechanism of hypoglycemic activity of bassic acid, a natural product isolated from *Bumelia sartorum*. *J. Ethnopharmacol.*, [S.l.], n. 33, p. 37-44, 1991.
- NASCENTES, Antenor. Dicionário da língua portuguesa da Academia Brasileira de Letras. Rio de Janeiro : Bloch, 1988.
- NATHAN, D. M. O moderno tratamento do diabetes mellitus dependente de insulina. *Clin. Med. America do Norte*, [S.l.], v. 6, p. 1429-1444, 1988.
- NEUMANN, Zilda Arns. Apresentação. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Materno-Infantil. Assistência e controle das infecções respiratórias agudas : manual de normas. 4. ed. Brasília, DF, 1994.
- NEUSS, N. et al. The vinca alkaloids. *Advan. Chemotherapy*, [S.l.], n. 1, p. 133, 1964.
- NITERÓI. Prefeitura. Consultoria Especial de Ciência e Tecnologia. Niterói : informações básicas. Niterói, 1994.
- NÓBREGA, Fernando José de. Pesquisa em ambulatório. In: SAYEG, Dalva Coutinho, DICKSTEIN, Júlio (Coord.). Manual de pediatria ambulatorial. Rio de Janeiro : Sociedade Brasileira de Pediatria, 1995. p. 63-64.
- NOGUEIRA, D.G., PEREIRA, N. A. Atividade inibidora da absorção intestinal da glicose do epicarpo da romã (punica granatum, L.) *R. Bras. Farm.*, v. 67, n. 4, p. 129-134, 1986.
- NO mercado das cores (Urucum : uma cor brasileira). *Ciência Hoje*, [S.l.], v. 9, n. 53, p. 74-75, 1989.
- A NOVA política de medicamentos : editorial. *Boletim Informativo [da] Sociedade Brasileira de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 7, p. 1, dez. 1993.
- NUNES, Edison. Carências urbanas, reivindicações sociais e valores democráticos. *Lua Nova*, São Paulo, v. 17, p. 77-79, jun. 1989.

- OCCHIONI, Paulo, SOBRINHO, Mario A., ARCOVERDE, Carmem Lucia L. As plantas na medicina folclórica. Leandra, Rio de Janeiro, v. 8, n. 8-9, p. 199-210, dez. 1979.
- OLIVEIRA, Denise Cristina de. Representação social : práxis e conhecimento sobre o desenvolvimento da criança. Brasília, DF : OMS, 1991.
- OLIVEIRA, Elda Rizzo de. O que é medicina popular. São Paulo : Brasiliense, 1984. (Coleção Primeiros Passos, 125)
- OLIVEIRA, F. de, AKISNE, G. O problema da adulteração de drogas. R. Bras. Farm., [S.l.], v. 54, n. 2, p. 71-83, 1973.
- OLIVEIRA, G. G. Os ensaios clínicos. In: SILVA, Penildo. Farmacologia. 4. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1994. Cap. 125, p. 1251-1261.
- OLIVEIRA, Marcos de, ADEODATO, Sérgio, MODERNEI, Renato. O BRASIL descobre as plantas. Globo Ciência, São Paulo, v. 2, n. 13, p. 32-39, ago. 1992.
- PAGET, G. E. Barnes. In : LAWRENCE, D. R., BACHARACH, A. L. (Ed.). Evaluation of shug activities and pharmacometrics. New York : Academic Press, 1964.
- PAULA, Amélia Medeiros de. Representações sociais : uma aproximação do conceito. Rio de Janeiro, 1993. Mimeogr.
- PEIGEN, X. Some experience on the utilization of medicinal plants in China. Fitoterapia, [S.l.], v. 2, p. 65-73, 1981.
- PELLEGRINI FILHO, Alberto, RAMOS, Célia Leitão, RIBEIRO, Joaquim Alcides Toledo. A medicina comunitária, a questão urbana e a marginalidade social. In: GUIMARÃES, Reinaldo (Org.). Saúde e medicina no Brasil : contribuição para um debate. Rio de Janeiro : Graal, 1978. Unidade II, p. 207-224.
- PENNA, M. Dicionário brasileiro de plantas medicinais. 3. ed. São Paulo : Kosmos, 1946.
- PENSAMENTOS. Boletim Informativo [da] Sociedade Brasileira de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 7, jun. 1989.
- PEREIRA, Nuno Álvares. Ações farmacologicamente comprovadas de plantas de uso na medicina popular. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA COMUNITÁRIA, 1986, Rio de Janeiro.
- _____. A contribuição de Manuel Freire Alemão de Cisneiros para o conhecimento de nossos fitoterápicos. Rio de Janeiro : Companhia Brasileira de Artes Gráficas, 1982.
- PEREIRA, Nuno Álvares. Plantas medicinais. Pharma, Rio de Janeiro, v. 1, n. 4, p. 18-19, 1982.
- PEREIRA, Nuno Marques. Compêndio narrativo do peregrino da América. 6. ed. Rio de Janeiro : Academia Brasileira de Letras, 1939. V. 2, p. 87.
- PEREIRA, T.S. et al. Projeto de plantas medicinais do Jardim Botânico do Rio de Janeiro. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. 9., 1986, Rio de Janeiro. Anais ... Rio de Janeiro : [s.n.], 1986.
- PETERSON, M. Regulatory peptides, [S.l.], n. 23, p. 37-50, 1988.
- PINO, Angel. Direitos e realidade social da criança no Brasil. A propósito do "Estatuto da Criança e do Adolescente". Educação & Sociedade, São Paulo, v. 11, n. 36, p. 61-79, ago. 1990.

- PIRES, Maria Joaquina Pinheiro. Aspectos históricos dos recursos genéticos de plantas medicinais. *Rodriguésia*, [S.l.], v. 36, n. 59, p. 61-66, abr./jun., 1984.
- POLUNIN, Ivan. La medicina tradicional es una actividad predominantemente social. *Foro Mundial de la Salud*, Ginebra, v. 3, n. 1, p. 21-23, 1982.
- POPPER, Karl. *Conhecimento objetivo : uma abordagem evolucionária*. São Paulo : Ed. da USP, 1975.
- PRESTA, G.A. Interferência do chá de abageru (*Chrysobalanus icaco*, Lin.) na glicemia de jejum de camundongos e indivíduos com diabetes mellitus - tipo II. Rio de Janeiro, 1986. 58 p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia e Terapêutica Experimental) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1986.
- PREVINA-SE quanto ao uso aleatório de medicamentos : é melhor que remediar. *O Globo*, Rio de Janeiro, 8 nov. 1987. *Jornal da Família*, p. 4, c. 1 a 5.
- PROGRAMA de pesquisa em plantas medicinais : roteiro de ensaios pré-clínicos e clínicos. Brasília, DF : Central de Medicamentos, 1986. Mimeogr.
- PUNDARIKAKSHUDU, K., GRAY, A. I., FURMAN, B. L. Studies on the hypoglycaemia activity of galega officinalis (goat's sue). *Fitoterapia*, [S.l.], v. 65, n. 5, p. 423-426, 1996.
- QUEIROZ, Marcos S. Estratégia de consumo em saúde entre famílias trabalhadoras. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 3, p. 272-282, jul./set., 1993.
- QUINTAS, L. E. M., SIQUEIRA-BATISTA, R., CORR A, A. D. Biguanidas e o diabetes mellitus. *Arq. Bras. de Med.*, [S.l.], v. 69, n. 3, p. 131-133, 1994.
- RAMALHO, A. C. R. Insulina e hipoglicemiantes orais. In: SILVA, Penildon. *Farmacologia*. 4. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1994. Cap. 84, p. 795-810.
- RANGEL, Mary. Das dimensões da representação do "Bom Professor" às dimensões do processo de ensino-aprendizagem. 1993. 297 p. Tese (Professor Titular de Didática) - Universidade Federal Fluminense, 1993.
- RERUP, C. C. *Pharmacol. Rev.*, [S.l.], n. 22, p. 485-581, 1970.
- REY, F. P. Contribución al estudio del *Phyllanthus sellowianus* Müll. Sarandi blanco. In: SANCHEZ, Ivan A. *Libro de Oro Palumbo*. Buenos Aires : [s.n.], 1943. p. 203. apud DEULOFEU, V. *Medicinal and toxic plants in Argentina*. *Ciência e Cultura*. [S.l.], v. 20, n. 8, p. 13-18, 1968.
- RIBEIRO, Lourival. *Medicina no Brasil Colonial*. Rio de Janeiro : Sul Americana, 1971.
- RICCIARDI, A. J., FERREIRA, J. F. Dosagem de aflatoxina B1 em amendoim e doces de amendoim. *R. Bras. Farm.*, [S.l.], n. 67, p. 111-117, 1986.
- RICELLI, Tania Maura Nora. *Biblioteca de plantas medicinais I*. Rio de Janeiro : Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 1989. (Série Estudos e Contribuições / Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 7)
- RIGUEIRO, Moacyr Pezati. *Plantas que curam : manual ilustrado de plantas medicinais*. 2. ed. São Paulo : Edições Paulinas, 1992.
- ROBINSON, T. Metabolism and function of alkaloid plants. *Science*, [S.l.], n. 184, p. 430-35, 1974.
- ROCHA, João Hélio. *Assistência médica e odontológica para todos : seguro-saúde público é a solução*. Nova Friburgo : Propage, 1994.

- ROMAN-RAMOS, R., FLORES-SAINZ, J. L. Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J. Ethnopharm*, [S.l.], v. 48, p. 25-32, 1995.
- ROSEN, George. Uma história da saúde pública. São Paulo : Hucitec, 1994.
- ROZENFELD, Sueli, PEPE, Vera Lúcia Edais (Org.). Guia terapêutico ambulatorial. Porto Alegre : Artes Médicas, 1992. (Série Manuais / Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz).
- RUSCHI, A. Gato por lebre. *R. de Homeopatia*, [S.l.], v. 5, p. 12-13, 1987.
- SÁNCHEZ DE MEDINA, F. et al. Hypoglycemic activity of Juniper "perries". *J. Ethnopharm*, [S.l.], v. 60, p. 197-200, 1994.
- SANTOS, Silvia Reis dos. O Papel do ambulatório e da pesquisa no desenvolvimento de ações de saúde. In: SAYEG, Dalva Coutinho, DICKSTEIN, Júlio (Coord.). *Manual de Pediatria ambulatorial*. Rio de Janeiro : Sociedade Brasileira de Pediatria, 1995. p. 65-68.
- SCARTEZZINI, C. Dicionário farmacêutico. Rio de Janeiro : Científica, 1956.
- SECCO, Ricardo de S. Produtos naturais : alternativa segura? *Ciência e Cultura*, [S.l.], v. 42, n. 10, p. 807-810, out. 1990.
- SCHROEDER, Anna Alice Mendes. A proletarianização de um sacerdócio : a prática médica vista pelos médicos. Rio de Janeiro, 1988. 368 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Social) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1988.
- SCHÜLER, Eitel F. Fitoterapia : a terapêutica natural. São Leopoldo : Laboratórios Klein, [s.d.].
- SCHVARTSMAN, Samuel. Intoxicações agudas. 3. ed. São Paulo : Sarvier, 1985.
- _____. Medicamentos em Pediatria. São Paulo : Sarvier, 1980.
- _____. Plantas venenosas. São Paulo : Sarvier, 1979.
- SEMINÁRIO propõe legislação de plantas medicinais. *Folha do Farmacêutico*, [S.l.], n. 12, p. 6, 1994.
- SERRANO, Alan Indio. O que é medicina alternativa. São Paulo : Brasiliense, 1983. (Coleção Primeiros Passos, 84)
- SHAMOON, H. Pathophysiology of diabetes : a review of selected recent developments and their impact on treatment. *Drugs*, [S.l.], v. 44, p. 1-12, 1992. Suppl. 3.
- SHEELA, C. G., KUMARI, K., AUGUSTI, K. T. Anti-diabetic effects of onion and garlic sulfoxide amino acids in rats. *Planta médica*, [S.l.], v. 61, p. 356-357, 1995.
- SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira et. al. Plantas de origem natural no Rio Grande do Sul. 3. ed. Porto Alegre : Ed. da UFRS, 1989.
- SIXEL, P. J., MARTINO, A. S. Efeito hipoglicêmico da *Eugenia edulis* em cobaias : estudo preliminar. *Ciência e Cultura*, [S.l.], v. 35, n. 7, p. 621, 1983. Supl.
- SOEJARTO, Djaja D. Plantas para controle da fertilidade. *A Saúde do Mundo*, Genebra, p. 16-19, ago./set. 1978.
- SOTANIEMI, E. A., HAAPAKOSKI, E., RAUTIO, A. Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients : effects on psychophysical performance, glucose home-

- ostasis, serum lipids, serum aminoterminal propeptide concentration, and body weight. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 18, n. 10, p. 1373-1375, Oct. 1995.
- SOTO, M. *Farmacología aplicada a la terapéutica I*. Buenos Aires : El Ateneo, 1951.
- SOUTO, Solange de Oliveira. O Jogo de papéis e representações sociais na universidade : o estudo de um caso particular. In: SPINK, Mary Jane (Org.). *O conhecimento no cotidiano : as representações sociais na perspectiva da Psicologia Social*. São Paulo : Brasiliense, 1993. Pt. 2 : 314 Relatos de pesquisa. Cap. 7, p. 292-311.
- SOUZA FILHO, Edson Alves de. Análise das representações sociais. In: SPINK, Mary Jane (Org.). *O conhecimento no cotidiano : as representações sociais na perspectiva da Psicologia Social*. São Paulo : Brasiliense, 1993. Pt. 1: Perspectivas teóricas e metodológicas. Cap. 6, p. 109-145.
- _____. *Metodologia do estudo de representações : o papel da entrevista*. Rio de Janeiro : UERJ, 1992. Mimeogr.
- SPINK, Mary Jane Paris. O conceito de representação social na abordagem psicossocial. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 3, p. 300-308, jul./set., 1993.
- _____. O estudo empírico das representações sociais. In: SPINK, Mary Jane (Org.). *O conhecimento no cotidiano : as representações sociais na perspectiva da Psicologia Social*. São Paulo : Brasiliense, 1993. Pt. 1: Perspectivas teóricas e metodológicas. Cap. 5, p. 85-108.
- _____. *Representações sociais na perspectiva da Psicologia Social*. São Paulo : Brasiliense, 1993.
- SUBRAMONIAN, R., PUSHPANGADAN, S., RAJASEKHARAN, S. Effects of *Artemisia pallens* Wall. on blood glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. *J. Ethnopharm.*, [S.l.], v. 50, p. 13-17, 1996.
- TARGINO, Regina Bôtto. Visão sócio-antropológica da parteira curiosa : dimensões política-educativa-terapêutica, rezas, ritos, ervas. Rio de Janeiro : Cultura Médica, 1992.
- TEMPORÃO, José Gomes. A propaganda de medicamentos e o mito da saúde. Rio de Janeiro : Graal, 1986. (Biblioteca de saúde e sociedade, 12).
- TEODOSIO, N. et al. Ação hipoglicemiante da entrecasca do cajueiro e do caju silvestre. *Ciência e Cultura*. [S.l.], v. 10, n. 4, p. 223, 1958.
- TESKE, Magrid, TRENTINI, Anny Margaly. *Herbarium : compêndio de Fitoterapia*. Curitiba : Herbarium Laboratório Botânico, 1994.
- THOMPSON, W. A. R. *Guía práctica ilustrada de las plantas medicinales*. [S.l.] : Editorial Blume, 1981.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. Sub-Reitoria de Ensino para Graduados e Pesquisa. *Formato de apresentação de teses ou dissertações*, Rio de Janeiro, 1979.
- UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE. Pró-Reitoria de Assuntos Acadêmicos. *Proposta de Currículo Pleno : curso de medicina*. Niterói, 1992. Mimeogr.
- UR-RAHMAN, A., ZAMAN, K. Medicinal plants with hypoglycemic activity. *J. of Ethnopharmacology*, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 1-55, 1989.
- USHER, G. 1984. *A dictionary of plants*. [S.l.] : CBS Publishers, 1984.

- VAITSMAN, Heliete. Perigo : remédios. O Globo, Rio de Janeiro, 20 ago. 1995. Jornal da Família, p. 1 e 2.
- VALE, N. B. do, LEITE, J. R. Efeitos psicofarmacológicos de preparações de *passiflora edulis* (maracujá). *Ciência e Cultura*, [S.l.], v. 35, n. 1, p. 11-24, 1983.
- VALLA, Victor Vincent. Algumas considerações em torno da questão metodológica do trabalho interdisciplinar. *Educação & Sociedade*, São Paulo, ano 8, n. 24, p. 99-115, ago. 1986.
- VALLE, José Ribeiro do. Introdução histórica. In: VALLE, Luiz Biella de Souza et al. *Farmacologia Integrada*. Rio de Janeiro : Atheneu, 1988. Cap. 1, p. 3-7.
- VENKATESWARLU, V. et al. Antidiabetic activity of roots of *Salacia macrocarpa*. *Planta Medica*, [S.l.], n. 59, p. 391-393, 1993.
- VESELL, E. S. The model drug approach in clinical pharmacology. *Clin. Pharmacol. Ther.*, [S.l.], v. 50, n. 3, p. 239-250, 1991.
- VIANA, Marcos Borato. et al. *Pediatria ambulatorial*. 2. ed. Belo Horizonte : Cooperativa Editora e de Cultura Médica, 1989. Cap. 11 : Princípios gerais da terapêutica e da prescrição, p. 89-93.
- VIANNA, Cid Manso de Mello. Política tecnológica e evolução industrial no setor da saúde. In: GUIMARÃES, Reinaldo, TAVARES, Ricardo, A. W. (Org.). *Saúde e sociedade no Brasil : anos 80*. Rio de Janeiro : Relume Dumará, 1994. p. 209-252.
- VIDAL, José Walter Bautista. Política nacional de patentes. Carta: falas, reflexões, memórias. Brasília, DF, n. 10, p. 181-192, 1994.
- VIEIRA, Sonia. *Introdução à Bioestatística*. 2. ed. Rio de Janeiro : Campus, 1991.
- VINIK, SENKIS. Diabetes care, [S.l.], n. 11, p. 160-173, 1988.
- WANNMACHER, L. et al. Plants with putative hypoglycemic and sedative effects: evaluation through clinical trials in normal volunteers. In: SIMPÓSIO BRASIL-CHINA DE QUÍMICA E FARMACOLOGIA DE PRODUTOS NATURAIS, 1989, Rio de Janeiro. Programa e resumos ... , Rio de Janeiro, 1989. p.62.
- WAKI, I. et al. Effects of a hypoglycemic component of Ginseng radix on insulin biosynthesis in normal and diabetic animals. *J. Pharm. Dyn.*, [S.l.], n. 5, p. 547-554, 1982.
- WEIR, G. C., KNOWLTON, S. D., ATKINS, R. F. Glucagon secretion from perfused pancreas of streptozotocine - treated rats. *Diabetes*, [S.l.], n. 25, p. 275, 1976.
- WILLIS, J. C. A dictionary of the flowering plants and ferns-student edition. 8. ed. Cambridge : Cambridge University Press, 1985.
- WOFFENBUTTEL, B. H. R., HAEFTEN, T. W. Prevention of complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs*, [S.l.], v. 50, n. 2, p. 263-288, 1995.
- WOLEVER, T.M. S., TAYLOR, R., GOFF, D. V. Guar : viscosity and efficacy. *Lancet*, [S.l.], p. 1381, Dec. 1978.
- YANIV, Z. et al. Plants used for the treatment of diabetes in Israel. *J. Ethnopharmacology*, [S.l.], n. 19, p. 145-151, 1987.
- YARSA, Oscar. *Plantas que curam & plantas que matam*. São Paulo : Hemus, 1982.

- YWU, M. M. et al. Dioscoretine : the hypoglycaemic principle of dioscorea dumetorum. *Planta Medica*, [S.l.], v. 56, n. 1, p. 119-120, 1990.
- _____. Hypoglycaemic activity of dioscoretine from tubers of dioscorea dumetorum in normal and alloxan diabetic rabbits. *Planta Medica*, [S.l.], v. 56, n. 3, p. 264-267, 1990.
- ZARZUELO, A. et al. Hypoglycaemic action of *Salvia lavandulifolia* Vahl. ssp. oxyodon : a contribution to studies on the mechanism of action. *Life Sci.*, [S.l.], v. 47, n. 11, p. 911-915, 1990.
- ZIMMERMAN, B. R., SERVICE, F. J. Tratamento do diabetes mellitus não-dependente de insulina. *Clin. Med. America do Norte*, [S.l.], v. 6, p. 1417-1428, 1988.
- ZIMMET, P. Z. et al. Diurnal variations in glucose tolerance : associated changes in plasma insulin, growth hormone and non-esterified Fatty Acids. *Br. Med. J.*, [S.l.], n. 2, p. 485-488, 1974.
- ZIRVI, K. A., et al. Chemical and pharmacological screening of some Iranian medicinal plants. *Fitoterapia*, [S.l.], 1978.

Os estudos científicos de plantas medicinais, recomendados pela Organização Mundial da Saúde, envolvem equipes multidisciplinares. As universidades estão voltando as suas atenções no sentido de desenvolver trabalhos, integrando as muitas ilhas do conhecimento sobre os recursos terapêuticos existentes na flora brasileira, uma das mais ricas do mundo. É indispensável a colaboração de diversas áreas: agronomia, botânica, enfermagem, farmácia, fitoquímica, medicina e nutrição, dentre outras, dada a extensão das variáveis existentes e o progresso tecnológico.

PLANTAS MEDICINAIS ANTIDIABÉTICAS: uma abordagem multidisciplinar empenha-se em reduzir a distância entre pacientes e profissionais que ainda assistem, passivamente, ao uso de chás com fins terapêuticos.

Destina-se a ser, também, um convite para que estudiosos, professores universitários e pesquisadores colaborem no esclarecimento de inúmeras questões sobre plantas consideradas úteis no *diabetes mellitus*.

Agradecemos, antecipadamente, aos leitores que se dispuserem a enviar contribuições, relatos de casos e experiências sobre plantas antidiabéticas.



EDITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Rua Miguel de Frias, 9, anexo, sobreloja - Icarai - Niterói, RJ - CEP 24220-000
Tel.: (021) 620-8080, ramais 200 e 353 - Fax: (021) 620-8080, ramal 356